

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 3/2014

BEVASITSUMABI
METASTASOITUNEEN
PAKSU- JA PERÄSUOLI-
SYÖVÄN HOIDOSSA

Lääkekohtainen arviointi

fimea

BEVASITSUMABI METASTASOITUNEEN PAKSU- JA PERÄSUOLISYÖVÄN HOIDOSSA

Lääkekohtainen arviointi

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2014

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2014

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-43-4

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Hannes Enlund

FaT, professori
Tutkimuspäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL
Tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Jaana Kuoppala

LT, PhD
Tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.

KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

Vesa Kataja

Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
Kliinisen onkologian dosentti
Johtajaylilääkäri
Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Olli Tenhunen

Syöpätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	6	5.2	Onko meneillään tämän arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?	24
RESUMÉ	9	5.3	Mikä on bevasitsumabihoiton vaikutus kokonaiselossaoloaikaan?	25
ABSTRACT	12	5.4	Mikä on bevasitsumabihoiton vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS)?	27
1 MÄÄRITELMÄT	15	5.5	Mikä on bevasitsumabihoiton vaikutus hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuteen (vasteisuus)?	28
2 ARVIOINNIN TAVOITE	16	5.6	Mikä on bevasitsumabihoiton vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun?	29
3 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS	17	5.7	Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä	30
3.1 Mitä ovat bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot?	17	5.8	Eroaako bevasitsumabihoiton vaikutus erilaisissa potilasryhmissä?	31
3.2 Miksi bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	17	5.9	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?	33
3.3 Milloin bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot ovat saaneet myyntiluvan metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon?	18	5.10	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus suomalaisiin potilaisiin ja hoitokäytäntöihin?	36
3.4 Millä terveydenhuollon tasolla bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään?	18	5.11	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten näytönaste?	38
4 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE	19	6 TURVALLISUUS	39	
4.1 Mikä on metastasoitunut paksu- ja peräsuolisyöpä?	19	6.1	Minkälaisia haittoja bevasitsumabin käyttö voi aiheuttaa potilaille?	39
4.2 Mitä ovat paksu- ja peräsuolisyövän tunnetut riskitekijät?	19	6.2	Ovatko bevasitsumabin haitat riipuvaisia käytetystä annoksesta?	40
4.3 Millainen on metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ennuste?	19	6.3	Mikä on bevasitsumabin haittojen alkamisajankohta?	40
4.4 Mitä oireita ja seurauksia metastasoitunut paksu- ja peräsuolisyöpä aiheuttaa potilaille? ...	19	6.4	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia bevasitsumabin haitoille?	40
4.5 Kuinka moni sairastaa metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää Suomessa?	19	6.5	Liittyykö bevasitsumabin käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?	40
4.6 Millaisia ovat metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat Suomessa?	20	6.6	Onko bevasitsumabilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	40
4.7 Mitä seurauksia on metastasoituneesta paksu- ja peräsuolisyövästä yhteiskunnalle (esim. sairaudesta johtuva kuolleisuus ja menetetyt elinvuodet)?	20	6.7	Millainen on bevasitsumabin turvallisuus verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?	40
4.8 Kuinka paljon bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa?	20	7 TALOUDELLINEN ARVIOINTI: BEVASITSUMABI JA FOLFIRI VERRATTUNA FOLFIRIIN	42	
4.9 Onko metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän lääkeshoidossa alueellisia eroja Suomessa?	20	7.1	Onko bevasitsumabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa arvioitu aiemmin?	43
4.10 Mitkä ovat metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän tämänhetkiset määrittämissuositusten mukaan ja käytännössä?	20	7.2	Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	43
4.11 Miten metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?	20	7.3	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	44
4.12 Miten metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito eroaa ensilinjassa ja potilailla, joilla vähintään yksi aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (toisen linjan hoito jne.)?	21	7.4	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	45
5 KLIININEN VAIKUTTAVUUS	22	7.5	Mikä on bevasitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	46
5.1 Mihin tutkimuksiin arvio bevasitsumabin kliinisestä vaikuttavuudesta perustuu?	22			

7.6	Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?	46
7.7	Onko bevasitsumabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?	49
8	TALOUDELLINEN ARVIOINTI: PANITUMUMABI VERRATTUNA BEVASITSUMABIIN	50
8.1	Onko panitumumabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa bevasitsumabiin verrattuna arvioitu aiemmin? ..	51
8.2	Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	51
8.3	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	52
8.4	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	53
8.5	Mikä on panitumumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	54
8.6	Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?	55
8.7	Onko panitumumabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?	56
9	TALOUDELLINEN ARVIOINTI: SETUKSIMABI VERRATTUNA BEVASITSUMABIIN	57

9.1	Onko setuksimabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa bevasitsumabiin verrattuna arvioitu aiemmin? ..	58
9.2	Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	58
9.3	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	59
9.4	Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	60
9.5	Mikä on bevasitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?	60
9.6	Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?	61
9.7	Onko setuksimabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?	63
10	EETTISET, ORGANISATORISET, SOSIAALISET JA JURIDISET TEKIJÄT	64
10.1	Eettiset näkökulmat	64
10.2	Organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset tekijät ...	65
11	POTILAAN TIEDON TARVE JA OSALLISTUMINEN PÄÄTÖKSENTEKOON	67
11.1	Potilaan tiedontarve ja siihen vaikuttavat tekijät	67
11.2	Potilaan osallistuminen päätöksentekoon	67
	LÄHTEET	69
	LIITTEET	73

Rannanheimo P, Oravilahti T, Enlund H, Kiviniemi V, Kuoppala J.
Bevasitsumabi metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa.
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2014. 113 s. ISBN 978-952-5624-43-4.

Paksu- ja peräsuolisyöpä kehittyy hyvänlaatuisesta limakalvokasvaimesta. Yleisiä oireita ovat laihtuminen, anemia sekä erilaiset vatsan toimintahäiriöt, kuten vatsakipu, ummetus, ulostamisvaikeus ja veriulosteisuus. Metastoituneeseen vaiheeseen liittyy etäpesäkkeistä riippuen myös keuhkoperäisiä ja maksan vajaatoiminnan oireita. Uusia tapauksia todetaan Suomessa noin 2 800 vuosittain, ja niistä arviolta 700 on etäpesäkkeisiä. Noin puolelle sairastuneista kehittyy etäpesäkkeitä taudin edetessä.

Tässä arvioinnissa tarkastellaan, mitä hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia bevasitsumabin yhdistämisellä solunsalpaajahoidon on metastasoituneen, ei leikattavissa olevan paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa. Lisäksi tarkastellaan bevasitsumabin vaikutuksia setuksimabiin ja panitumumabiin verrattuna potilailla, joiden kasvain sisältää mutatoitumatonta RAS-geeniä. Setuksimabi ja panitumumabi ovat mukana alaryhmätarkasteluna vain siltä osin kuin niitä on verrattu bevasitsumabiin. Metastaasikirurgiaan liittyvää syöpälääkehoitoa ei tarkastella.

Bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot

Ensilinjan hoitovaihtoehtoja ovat bevasitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai pelkkä solunsalpaajahoido. Potilaille, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä, voidaan solunsalpaajahoidon kanssa käyttää panitumumabia tai setuksimabia. Toisen ja myöhemmän linjan hoidoissa tavallisesti vaihdetaan solunsalpaajahoido, ja lisäksi voidaan antaa jotakin biologisista lääkkeitä. Biologista lääkettä voidaan käyttää myös yksinään.

Hoitovaihtoehtojen nykykäyttö Suomessa

Suomessa noudatetaan kansainvälisiä hoitosuosituksia (ks. esim. van Cutsem 2014). Valtaosa potilaista saa syöpälääkehoidon, joskin oireenmukaisesti hoidettujen osuus kasvaa syövän edetessä. Suurin osa syöpälääkkeillä hoidettavista potilaista saa solunsalpaajahoidoa yksin tai yhdistettynä biologiseen lääkkeeseen. Bevasitsumabia käytetään useammin kuin setuksimabia ja panitumumabia, tosin biologisten lääkkeiden käyttö vaihtelee huomattavasti sairaalasta toiseen.

Kliininen vaikuttavuus

Vaikutus elossaoloaikaan

Tutkimuksissa bevasitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa lisäsi ensilinjan hoidossa elossaoloajan mediaania 1,4–5,3 kuukautta pelkkään solunsalpaajahoidoon verrattuna. Lisäksi yhdessä tieteellisesti kyseenalaistetussa ensilinjan tutkimuksessa bevasitsumabia saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani lyheni 3 kuukautta. Toisaalta yhdessä pienessä faasi II -tutkimuksessa bevasitsumabia saaneiden potilaiden elossaoloaika piteni 7,7 kuukautta. Tutkimusten välisissä tuloksissa on eroja, ja näyttää siltä, että vaikutuksen suuruus voi vaihdella riippuen solunsalpaajahoidosta, johon bevasitsumabi on yhdistetty. Vaikutuksen suuruus voi riippua myös potilaiden valintakriteereistä sekä tutkimusasetelmasta. Kahteen toisen linjan tutkimukseen osallistuneet potilaat, jotka saivat bevasitsumabia sytostaattihoidon lisänä, elivät keskimäärin 1,4–2,1 kuukautta pitempään kuin pelkkää sytostaattihoidoa saaneet potilaat.

Vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä

Elosaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitetaan aikaa tutkimuksen alusta taudin etenemiseen tai kuolemaan. Tutkimusten perusteella ensilinjan hoidossa bevasitsumabin yhdistäminen sytostaattihoidon pidentää elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä noin 1,4–4,4 kuukautta. Toisen linjan hoidossa bevasitsumabin lisäämisen vaikutus on 2,6 kuukautta tai 1,6 kuukautta potilailla, jotka ovat jo aiemmin saaneet bevasitsumabia.

Vaikutus hoitovasteeseen

Tutkimusnäytön perusteella hyvin pieni osa potilaista saavuttaa täydellisen vasteen. Osittaisen vasteen saaneiden potilaiden osuus on suurempi, mikäli sytostaattihoitoon on yhdistetty bevasitsumabi.

Vaikutus elämänlaatuun

Kokonaisuudessaan tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksista elämänlaatuun on hyvin rajallista. Kokemus elämänlaadusta todennäköisesti muuttuu sairauden eri vaiheissa.

Vaikutukset potilailla, joiden kasvain sisältää mutatoitumatonta RAS-geeniä

PEAK-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että panitumumabilla aloitettu hoito pidentäisi elossaoloaikaan noin vuodella bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elosaoloaika ennen taudin etenemistä pitenee noin 3,5 kuukautta. Vasteosuuksissa ryhmien välillä ei ollut eroja.

FIRE-3-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että setuksimabilla aloitettu hoito pidentäisi elossaoloaikaan 7,5 kuukaudella bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elosaoloajassa ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä.

Tulokset ovat peräisin alaryhmäanalyysistä, ja tutkimuksiin sisältyy myös muita oleellisia rajoitteita, kuten erot jatkohoidoissa. Kokonaisuudessaan näyttö bevasitsumabin vaikutuksista panitumumabiin tai setuksimabiin verrattuna tässä alaryhmässä on tällä hetkellä rajallista ja uusimpien tulosten valossa myös heterogeenista.

Turvallisuus

Bevasitsumabin yleisiä haittoja ovat korkea verenpaine, haavanparanemisongelmat, suolen puhkeaminen, verenvuodot ja valtimotukokset. Tutkimuksissa vakavan tai henkeä uhkaavan haitan sai 60–85 % potilaista, jotka käyttivät bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Vastaavasti vakavan tai henkeä uhkaavan haitan sai 44–74 % potilaista, jotka käyttivät pelkkää solunsalpaajahoidoa.

Taloudelliset vaikutukset

Taloudellista arviointia varten myyntiluvan haltijat toimittivat arviointiryhmälle materiaalia, joka sisälsi selvityksen sekä taloudelliseen arviointiin käytetyn mallin. Taloudelliset vaikutukset arvioitiin näiden materiaalien perusteella.

Bevasitsumabi ja FOLFIRI pelkkään FOLFIRI-hoitoon verrattuna

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde bevasitsumabi-FOLFIRI-hoidolle pelkkään FOLFIRI-hoitoon verrattuna oli 52 164 € elinvuotta kohti tai 68 006 € laatupainotettua elinvuotta kohti. Hoidon keskimääräiset kokonaiskustannukset olivat noin 98 000 € ja FOLFIRI-hoidon vastaavat kustannukset noin 43 000 €.

Arvioihin liittyy merkittävää epävarmuutta erityisesti kokonaiselossaoloajan ja taudin etenemisen jälkeisten hoitokustannusten suhteen. Mallin tuottama arvio bevasitsumabin elämää pidentävästä vaikutuksesta vertailuhoitoon verrattuna on huomattavasti suurempi kuin tutkimuksissa on havaittu.

Taloudellisessa arvioinnissa verrattiin lisäksi EGFR-estäjiä bevasitsumabiin RAS-villin tyyppin potilailla. Näiden arviointien tulosten keskeisenä epävarmuuden lähteenä oli taustalla olevan tutkimustiedon vähäisyys, minkä vuoksi kustannusvaikuttavuudesta tässä potilasjoukossa on toistaiseksi vaikea tehdä johtopäätöksiä.

Tutkimusten laatu ja sovellettavuus

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksista elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksiin on kohtalaisen luotettava. Sen sijaan on mahdollista, että kokonaiselossaoloaika ja elämänlaatua koskevien tulosten validiteettiin liittyy rajoituksia.

Sovellettavuuden rajoitukset liittyvät solunsalpaajarungon ja hoidon keston vaihteluihin sekä tutkimusväestön valikoitumiseen.

RESUMÉ

Rannanheimo P, Oravilahti T, Enlund H, Kiviniemi V, Kuoppala J.
Bevacizumab i behandlingen av metastaserad tjock- och ändtarmscancer.
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea.
Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2014. 113 s.
ISBN 978-952-5624-43-4.

Tjock- och ändtarmscancer utvecklas från en godartad slemhinnetumör. Allmänna symtom är avmagring, anemi och olika funktionsstörningar i magen, exempelvis magsmärtor, förstoppning, svårigheter att tömma tarmen och blodig avföring. Till den metastaserade fasen hör, beroende på metastasen, även lungsymtom och symtom på leversvikt. Årligen konstateras i Finland omkring 2 800 nya fall av vilka uppskattningsvis 700 är metastaserade. Hos omkring hälften av de insjuknade utvecklas metastaser när sjukdomen framskrider.

I denna utvärdering granskas vilka behandlingsmässiga och ekonomiska verkningar en kombination av bevacizumab med cytostatikabehandling har i behandlingen av metastaserad tjock- och ändtarmscancer som inte kan opereras. Vidare granskas effekterna av bevacizumab jämfört med cetuximab och panitumumab på patienter vars tumör innehåller av en icke-muterad RAS-gen. Cetuximab och panitumumab har tagits med som en granskning av undergrupper endast till den del som de jämförs med bevacizumab. Behandling med cancerläkemedel i samband med metastaskirurgi granskas inte.

Bevacizumab och behandlingsalternativ

Första linjens behandlingsalternativ är bevacizumab i kombination med cytostatikabehandling eller enbart cytostatikabehandling. För patienter vars tumör innehåller vildtyp RAS-gen kan panitumumab eller cetuximab användas tillsammans med cytostatikabehandling. I andra linjens och senare behandlingar byts i allmänhet cytostatikabehandlingen ut och därtill är det möjligt att ge ett av de biologiska läkemedlen. Det är även möjligt att använda endast ett biologiskt läkemedel.

Nuvarande bruk av behandlingsalternativ i Finland

I Finland tillämpas de internationella vårdrekommendationerna (se t.ex. van Cutsem 2014). Merparten av patienterna får behandling med cancerläkemedel även om andelen som behandlas enligt symtomen ökar när cancer framskrider. De flesta patienter som behandlas med cancerläkemedel får endast cytostatikabehandling eller cytostatikabehandling i kombination med ett biologiskt läkemedel. Bevacizumab används oftare än cetuximab och panitumumab även om det förekommer stora skillnader mellan sjukhusen i användningen av biologiska läkemedel.

Klinisk effekt

Inverkan på överlevnadstiden

I studierna ökade bevacizumab tillsammans med cytostatikabehandling överlevnadsmedianen i första linjens behandling med 1,4–5,3 månader jämfört med endast cytostatikabehandling. I en vetenskapligt ifrågasatt första linjens studie förkortades överlevnadsmedianen med 3 månader för patienter som fått bevacizumab. I en annan småskalig fas två-undersökning förlängdes däremot överlevnadstiden med 7,7 månader för patienterna som fått bevacizumab. Det förekommer skillnader mellan resultaten av studierna och det verkar som att storleken av effekten kan variera beroende på den cytostatikabehandling som bevacizumab har kombinerats med. Storleken på effekten kan även vara beroende av kriterierna för valet av patienter och utformningen av studien. Patienterna som deltog i två andra linjens studier i vilka de utöver cytostatikabehandling även fick bevacizumab, levde i genomsnitt 1,4–2,1 månader längre än de patienter som endast fick cytostatikabehandling.

Inverkan på överlevnadstiden innan sjukdomen framskrider

Med överlevnadstid innan sjukdomen framskrider avses tiden från början av studien fram till dess att sjukdomen framskrider eller patienten dör. Studierna visar att i första linjens

behandling förlänger en kombination av bevacizumab med cytostatikabehandling överlevnadstiden med ungefär 1,4–4,4 månader innan sjukdomen framskrider. I andra linjens behandling är effekten av bevacizumab 2,6 månader eller 1,6 månader hos patienter som redan tidigare fått bevacizumab.

Inverkan på behandlingssvaret

Enligt forskningsbevisen uppnår en mycket liten andel av patienterna ett fullständigt svar. Andelen patienter med delvist svar är större om cytostatikabehandlingen kombineras med bevacizumab.

Inverkan på livskvaliteten

Som helhet betraktade är forskningsbevisen om vilken inverkan behandling med bevacizumab har på livskvaliteten mycket begränsade. Upplevelsen av livskvaliteten förändras sannolikt under de olika faserna av sjukdomen.

Effekter på patienter vars tumör innehåller av en icke-muterad RAS-gen

Resultatet av PEAK-studiens undergruppsanalyser tyder på att behandling som inletts med panitumumab förlänger överlevnadstiden med ungefär ett år jämfört med behandling som inletts med bevacizumab. Överlevnadstiden innan sjukdomen framskrider blev ungefär 3,5 månader längre. I responsandelarna förekom inga skillnader mellan grupperna.

Resultatet av FIRE-3-studiens undergruppsanalyser tyder på att behandling som inletts med cetuximab förlänger överlevnadstiden med ungefär 7,5 månader jämfört med behandling som inletts med bevacizumab. Inga skillnader förekom mellan grupperna i överlevnadstiden innan sjukdomen framskrider eller i responsandelarna.

Resultaten härstammar från undergruppsanalyser och i studierna ingår även andra väsentliga begränsningar, exempelvis skillnader i den fortsatta vården. Som helhet betraktat är bevisen om bevacizumabs effekt jämfört med panitumumab eller cetuximab i denna undergrupp för närvarande begränsade och även heterogena i ljuset av de nyaste resultaten.

Säkerhet

Allmänna biverkningar av bevacizumab är högt blodtryck, problem med läkning av sår, tarmbristning, blödningar och artärtramboser. I studien fick 60–85 procent av patienterna som använde bevacizumab i kombination med cytostatikabehandling en allvarlig eller livshotande biverkning. På motsvarande vis fick 44–74 procent av patienterna som endast använde cytostatikabehandling en allvarlig eller livshotande biverkning.

Ekonomiska effekter

Innehavarna av försäljningstillståndet tillställde utvärderingsgruppen material för en ekonomisk utvärdering som innehöll en redogörelse och modellen som tillämpats för den ekonomiska utvärderingen. De ekonomiska effekterna bedömdes utifrån materialet.

Bevacizumab och FOLFIRI jämfört med behandling endast med FOLFIRI

Det inkrementella förhållandet mellan kostnader och effektivitet för bevacizumab-FOLFIRI-behandling jämfört med behandling endast med FOLFIRI var 52 164 € per levnadsår eller 68 006 € per kvalitetsvägt levnadsår. Totalkostnaderna för behandlingen var i genomsnitt cirka 98 000 euro och motsvarande kostnader för FOLFIRI-behandling var cirka 43 000 euro.

Uppskattningarna är förenade med avsevärd osäkerhet särskilt gällande den totala överlevnadstiden och vårdkostnaderna efter sjukdomens framskridande. Den uppskattning av bevacizumabs livsförlängande effekt jämfört med referensbehandlingen som modellen ger är avsevärt större än vad som observerats i studierna.

I den ekonomiska utvärderingen jämfördes dessutom EGFR-blockerare med bevacizumab hos patienter med vildtyp RAS. En viktig osäkerhetskälla för resultatet av utvärderingarna var den knappa mängden forskningsdata och därför är det tillsvidare svårt att dra slutsatser om kostnadseffektiviteten i denna patientgrupp.

Studiernas kvalitet och tillämpbarhet

Bedömningsgruppen anser att forskningsbevisen om bevacizumabs effekt på överlevnadstiden innan sjukdomen framskrider och på responsandelarna är tämligen tillförlitliga. Däremot är det möjligt att validiteten av resultatet gällande den totala överlevnadstiden och livskvaliteten har begränsningar.

Begränsningarna i tillämpbarheten hänför sig till variationer i de cytostatika som används i medicineringen och i längden på behandlingen samt på valet av populationen som ingår i studien.

ABSTRACT

Rannanheimo P, Oravilahti T, Enlund H, Kiviniemi V, Kuoppala J.
Bevacizumab in the treatment of metastasised colorectal cancer. Finnish
Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and
Inform 3/2014. 113 p. ISBN 978-952-5624-43-4.

Colorectal cancer develops from a benign polyp. Common symptoms include weight loss, anaemia and various gastrointestinal disorders such as stomach pains, constipation, functional constipation and blood in the stool. The metastasised stage may include respiratory symptoms and liver failure, depending on the location of the metastases. About 2,800 new cases are diagnosed in Finland each year, an estimated 700 of them being metastasised. About half of the people who have the condition develop metastases as the condition progresses.

The purpose of the present evaluation is to assess the therapeutic and economic impacts of combining bevacizumab with cytostatic treatment of metastasised, inoperable colorectal cancer. The effects of bevacizumab compared with cetuximab and panitumumab in patients whose tumours contain non-mutated RAS genes. Cetuximab and panitumumab are included as a studied subgroup only insofar as they are compared to bevacizumab. Pharmaceutical therapy aiming at metastatic surgery is excluded from the evaluation.

Bevacizumab and its therapeutic alternatives

Bevacizumab combined with cytostatic therapy or cytostatic therapy alone are the first-line therapy options. Patients whose tumours contain wild-type RAS genes may be given panitumumab or cetuximab with cytostatic therapy. In second-line and later therapies, the cytostatic therapy is typically replaced, and some biological therapy may also be administered. Biological therapy may also be administered on its own.

Present use of therapy options in Finland

International therapeutic guidelines are observed in Finland (see e.g. van Cutsem 2014). The majority of patients receive cancer drug therapy, although the percentage of patients treated for symptoms increases as the condition progresses. Most patients receiving cancer drug therapy are given cytostatic therapy either on its own or combined with a biological therapy. Bevacizumab is used more often than cetuximab or panitumumab, although the use of biological therapies varies greatly from one hospital to another.

Clinical effectiveness

Impact on overall survival

Studies show that bevacizumab combined with cytostatic therapy in first-line therapy increased the median overall survival by 1.4 to 5.3 months compared to cytostatic therapy only. Also, in one study whose scientific validity has been questioned, the median overall survival among patients receiving bevacizumab decreased by 3 months. On the other hand, in a small second-stage study, the median overall survival among patients receiving bevacizumab increased by 7.7 months. There are considerable differences in findings between studies, and it seems that the magnitude of the impact may depend on the cytostatic therapy with which the bevacizumab is combined. The magnitude of the impact may also depend on patient selection criteria and the research setup. Patients participating in two second-line studies who received bevacizumab in addition to cytostatic therapy outlived patients who received cytostatic therapy only by 1.4 to 2.1 months.

Impact on progression-free survival

'Progression-free survival is defined as the period from the beginning of the study to the progression of the condition or death. Studies indicate that combining bevacizumab with cytostatic therapy in first-line therapy extends the progression-free survival by about 1.4 to 4.4 months. The addition of bevacizumab in second-line therapy adds 2.6 months, or 1.6 months in the case of patients who have already received bevacizumab earlier.

Impact on response to treatment

The research findings show that only a very small percentage of patients attain a complete response. The percentage of patients attaining a partial response is higher if bevacizumab is combined with cytostatic therapy.

Impact on the quality of life

Overall, research findings provide very limited support for the impact of bevacizumab therapy on the quality of life. The patient's perceived quality of life will probably change as the condition progresses.

Impact in patients whose tumours contain non-mutated RAS genes

Subgroup analysis results in the PEAK study indicate that therapy initiated with panitumumab extends the overall survival by about one year compared with therapy initiated with bevacizumab. The progression-free survival increased by about 3.5 months. There were no differences between groups in the response percentages.

Subgroup analysis results in the FIRE-3 study indicate that therapy initiated with cetuximab extends the overall survival by 7.5 months compared with therapy initiated with bevacizumab. There were no differences between groups in the progression-free survival or the response percentages.

These findings are from subgroup analyses, and there are other significant limitations in the studies, such as differences in follow-up treatments. On the whole, evidence supporting the impact of bevacizumab compared to that of panitumumab or cetuximab is limited and, in the light of the most recent findings, heterogeneous.

Safety

Harmful side effects of bevacizumab include hypertension, impaired wound healing, gastrointestinal perforation, haemorrhage and arterial thrombosis. In the studies, 60% to 85% of patients administered bevacizumab with cytostatic therapy experienced a serious or life-threatening harmful side effect. By comparison, 44% to 74% of patients administered only cytostatic therapy experienced a serious or life-threatening harmful side effect.

Economic evaluation

For economic evaluation, the marketing authorisation holders submitted material that included a report and the model used for economic evaluation. The economic evaluation was based on these materials

Bevacizumab and FOLFIRI compared to FOLFIRI only

The incremental cost-effectiveness ratio of bevacizumab–FOLFIRI therapy compared to FOLFIRI therapy only was EUR 52,164 per life-year gained, or EUR 68,006 per quality-adjusted life-year gained. The average overall costs of the therapy were about EUR 98,000, while the costs of FOLFIRI therapy were about EUR 43,000.

There is considerable uncertainty involved in these evaluations especially with respect to the life-years gained and therapy costs after progression. The estimate of the life-extending effect of bevacizumab generated by the model compared to the control therapy is considerably higher than observed in empirical studies.

The economic evaluation also involved comparing EGFR antibodies with bevacizumab in patients with wild-type RAS genes. A key uncertainty factor in the results of these evaluations was the small amount of underlying research data available, and it is therefore difficult at this time to draw conclusions on cost-effectiveness in this patient group.

Research quality and applicability

The assessment group considered that the research findings concerning the impact of bevacizumab therapy on progression-free survival and on response rates is reasonably reliable. By contrast, the validity of the findings on the overall survival and quality of life may be limited.

The applicability of the results can be limited due to variations in the cytostatic therapy and its duration and characteristics of the patient population.

1 MÄÄRITELMÄT

Paksu- ja peräsuolisyövän hoidot koostuvat tyypillisesti usean eri lääkehoidon yhdistelmästä. Tässä raportissa käytetyt lyhenteet on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. *Metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa käytettäviä solunsalpaajahoitoja*.*

Hoito	Määritelmä	Syklin pituus
bFOL	oksaliplatiini 85 mg/m ² syklin 1. ja 15. päivänä fluorourasiili 500 mg/m ² syklin 1, 8, 15. päivänä leukovoriini 20 mg/m ² syklin 1, 8. ja 15. päivänä	4 viikkoa
FLOX	oksaliplatiini 85 mg/m ² syklin 1, 15. ja 29. päivänä fluorourasiili 500 mg/m ² syklin 1, 8, 15, 22, 29 ja 36. päivänä leukovoriini 500 mg/m ² syklin 1, 8, 15, 22, 29 ja 36. päivänä	8 viikkoa
FOLFIRI	irinotekaani 180 mg/m ² syklin 1. päivänä fluorourasiili 2400 mg/m ² syklin 1. päivänä alkava 46 h infuusio leukovoriini 400 mg/m ² syklin 1. päivänä	2 viikkoa
FOLFOXIRI	irinotekaani 165 mg/m ² syklin 1. päivänä oksaliplatiini 85 mg/m ² syklin 1. päivänä fluorourasiili 3200 mg/m ² syklin 1. päivänä alkava 48 h infuusio leukovoriini 200 mg/m ² syklin 1. päivänä	2 viikkoa
FOLFOX4	oksaliplatiini 85 mg/m ² syklin 1. päivänä fluorourasiili 400 mg/m ² IV bolus syklin 1. päivänä fluorourasiili 600 mg/m ² /pv syklin 1. ja 2. päivänä leukovoriini 200 mg/m ² syklin 1. ja 2. päivänä	2 viikkoa
FUFOX	oksaliplatiini 50 mg/m ² syklin 1, 8, 15 ja 22. päivänä fluorourasiili 500 mg/m ² syklin 1, 8, 15 ja 22. päivänä leukovoriini 500 mg/m ² syklin 1, 8, 15 ja 22. päivänä	5 viikkoa
Kapesitabiini ¹	kapesitabiini 1250 mg/m ² 2 kertaa vrk:ssa 2 viikon ajan	3 viikkoa
IRI + LV + FU ²	irinotekaani 135 mg/m ² syklin 1. päivänä fluorourasiili 500 mg/m ² syklin 1. päivänä leukovoriini 200 mg/m ² syklin 1. päivänä	3 viikkoa
mFOLFOX6	oksaliplatiini 85 mg/m ² syklin 1. päivänä fluorourasiili 400 mg/m ² IV bolus syklin 1. päivänä fluorourasiili 2400 mg/m ² syklin 1. päivänä alkava 46 h infuusio leukovoriini 400 mg/m ² syklin 1. päivänä	2 viikkoa
mIFL	irinotekaani 125 mg/m ² kerran viikossa 4 viikon ajan fluorourasiili 500 mg/m ² kerran viikossa 4 viikon ajan leukovoriini 20 mg/m ² kerran viikossa 4 viikon ajan	6 viikkoa
Roswell-Park	fluorourasiili 500 mg/m ² IV bolus kerran viikossa 6 viikon ajan leukovoriini 500 mg/m ² kerran viikossa 6 viikon ajan	8 viikkoa
XELOX ³	oksaliplatiini 130 mg/m ² syklin 1. päivänä kapesitabiini 1000 mg/m ² 2 kertaa vrk:ssa 2 viikon ajan	3 viikkoa
XELIRI	irinotekaani 250 mg/m ² syklin 1. päivänä kapesitabiini 1000 mg/m ² 2 kertaa vrk:ssa 2 viikon ajan	3 viikkoa

* Leukovoriini eli foliinihappo ei ole solunsalpaaja vaan fluorourasiilin sivuvaikutusten lieventämiseksi käytetty oheislääke. Se on mainittu taulukossa, koska se on kiinteä osa vakiintuneita lääkeyhdistelmiä.

¹ Valmisteyhteenvedossa suositeltu aloitusannos.

² Stathopolouksen (2010) tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoidon annostus.

³ Käytetään myös lyhennettä CapeOX

2 ARVIOINNIN TAVOITE

Arvioinnin ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, mitä vaikutuksia on bevasitsumabin lisäämisellä solunsalpaajahoidon edenneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa. Lisäksi selvittiin setuksimabin ja panitumumabin vaikutuksia bevasitsumabiin verrattuna potilailla, joiden kasvain sisältää mutatoitumatonta RAS-geeniä. Lääkehoitojen ja hoitoalgoritmien kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa ei huomioida lääketoimenpiteiden yhteyttä metastaasikirurgiaan. Arviointikohteen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Arvioinnin kohteena olevan väestön (P), arvioitavan lääkehoidon (I) ja sen vertailuhoidojen (C) sekä keskeisten lopputulosten (O) määrittely PICO-periaatteen mukaisesti.

PICO	Kuvaus/määrittely
Väestö (P)	Metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavat potilaat. Metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat, joiden kasvain sisältää villityypin (mutatoitumatonta) RAS-geeniä. Alaryhmäanalyysit <ul style="list-style-type: none"> Ikä: < 65, ≥ 65, ≥ 70 ECOG-suorituskykyluokka: 0-1 tai ≥ 2 Levinneisyys: (i) vain maksametastasoitinta, (ii) vain maksan ulkopuolinen metastasoitinta tai (iii) maksametastasoitinta ja maksan ulkopuolinen metastasoitinta.
Arvioitava lääkehoito (I)	Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon ¹ kanssa ensilinjan hoitona. Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon ¹ kanssa potilailla, joilla vähintään yksi aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (toisen linjan hoito, jne). Alaryhmäanalyysit <ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä ja oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa. Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä ja irinotekaania sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa. Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä ja irinotekaania sekä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa. Bevasitsumabi yhdessä 5-fluorourasiilia tai kapesitabiinia sisältävän hoidon kanssa. Bevasitsumabin eri annokset: 5 mg/kg tai 10 mg/kg 2 viikon välein, 7,5 mg/kg tai 15 mg/kg 3 viikon välein.
Vertailuhoidot (C)	Solunsalpaajahoidot ¹ Analyysit rajatussa kohdeväestössä <ul style="list-style-type: none"> Setuksimabiä tai panitumumabiä sisältävä hoito potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin mutatoitumatonta RAS-geeniä.
Lopputulokset (O)	Kokonaiselossaoloaika (OS) Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus (response rate) Haitat Elämänlaatu Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

RAS: Tässä yhteydessä ryhmä, johon kuuluvat KRAS- (eksonit 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenit (eksonit 2,3 ja 4); **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression Free Survival; **PS:** Performance status.

¹ 5-fluorourasiilia / kapesitabiinia ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä hoito tai pelkästään 5-fluorourasiilia / kapesitabiinia sisältävä hoito.

3 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS

3.1 Mitä ovat bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot?

Metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ensilinjan hoitovaihtoehtoja ovat bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa tai pelkkä solunsalpaajahoido. Solunsalpaajahoidossa käytetään yleensä fluorourasiiliin lisäksi irinotekaania tai oksaliplatiinia.

- **Bevasitsumabi** on biologinen lääke, joka estää verisuonten kasvua syöpäkasvaimessa. Bevasitsumabi sitoutuu VEGF-kasvutekijään (VEGF, vascular endothelial growth factor) ja estää sen vaikutusta, jolloin kasvaimen kasvu hidastuu.
- **Fluorourasiili** pyrimidiinianalogina estää DNA-synteesiä ja siten häiritsee solunjakautumista (SPC Fluorourasiili 2011). **Kapesitabiini** on ei-sytotoksinen fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka suun kautta annettuna toimii fluorourasiilin esiasteena (EPAR Kapesitabiini 2001).
- **Irinotekaani** on puolisynteettinen kamptotekiinin johdos, joka vaurioittaa yksiketjuista DNA:ta siten, että DNA:n monistuminen estyy (SPC Irinotekaani 2013).
- **Oksaliplatiini** kuuluu platinajohdoksiin ja se indusoi apoptoosia (SPC Oksaliplatiini 2012).

Potilaille, joiden kasvain sisältää villityypin (mutatoitumatonta) RAS-geeniä voidaan harkita kohdennettua hoitoa panitumumabilla tai setuksimabilla. Myös setuksimabia ja panitumumabia käytetään yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

- **Setuksimabi** ja **panitumumabi** ovat biologisia lääkkeitä. Ne molemmat sitoutuvat epidermaaliseen kasvutekijän reseptoriin (EGFR, epidermal growth factor receptor) ja niitä käytetään potilaille, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä.

Lisäksi metastasoituneen paksu ja peräsuolisyövän hoidossa käytetään afliberseptiä ja regorafenibiä. Aflibersepti ja regorafenibi on rajattu tämän arvioinnin ulkopuolelle.

3.2 Miksi bevasitsumabia ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Bevasitsumabia ja kaikkia sen hoitovaihtoehtoja käytetään metastasoituneessa paksu- ja peräsuolisyövässä pääsääntöisesti palliatiivisena hoitona, jolloin hoidon tavoitteena ei ole parantaa tautia vaan hidastaa sen etenemistä ja lievittää sen oireita.

3.3 Milloin bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot ovat saaneet myyntiluvan metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon?

Taulukko 3. Ajankohta, jolloin bevasitsumabi ja sen hoitovaihtoehdot ovat saaneet myyntiluvan.

	Fluorurasiili	Irinotekaani	Kapesitabiini	Oksaliplatiini	Setuksimabi	Bevasitsumabi	Panitumumabi
Vuosi	1989	1996	2001	2003 ¹	2004	2005	2007
Lähde: www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku , ¹ www.wikininvest.com/stock/Sanofi-Aventis_SA_(SNY)/Eloxatin_Europe							

3.4 Millä terveydenhuollon tasolla bevasitsumabia ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään?

Bevasitsumabi, setuksimabi, panitumumabi, irinotekaani ja oksaliplatiini annostellaan infuusiona sairaalassa. Fluorurasiili annostellaan joko boluksena tai infuusiona. Pidempikesäinen infuusio voidaan toteuttaa myös pumpun avulla kotona. Kapesitabiini on tabletti, jonka potilas voi ottaa kotona.

4 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

4.1 Mikä on metastasoitunut paksu- ja peräsuolisyöpä?

Paksu- ja peräsuolisyöpä kehittyy hyvänlaatuisesta limakalvokasvaimesta (Järvinen ym. 2013). Syöpä luokitellaan metastasoituneeksi, kun etäpesäkkeitä todetaan suoliston ulkopuolella, tyypillisesti maksassa tai keuhkoissa.

4.2 Mitä ovat paksu- ja peräsuolisyövän tunnetut riskitekijät?

Paksu- ja peräsuolisyövälle altistavat ikä, krooniset suoliston tulehdustaudit kuten haavainen paksunsuolentulehdus ja Crohnin tauti sekä tietyt perinnölliset sairaudet kuten perinnöllinen adenomatoottinen polypoosi tai juveniili polypoosi (Järvinen ym. 2013). Muita riskitekijöitä ovat vähän kuitua ja paljon punaista lihaa sisältävä ruokavalio, lihavuus, tupakointi ja liikunnan vähäisyys (Durko & Malecka-Panas 2014).

4.3 Millainen on metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ennuste?

Metastasoitunutta syöpää sairastavista on 5 vuoden kuluttua elossa 5 % (Järvinen ym. 2013). Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2006–2013 hoidetuista potilaista oli elossa 1, 2, 3, 4 ja 5 vuoden kohdalla 52 %, 24 %, 14 %, 6 % ja 3 % (liite 1). Niistä, joita oli hoidettu syöpälääkkeillä, 63 % oli elossa vuoden, 18 % kolmen ja 4 % viiden vuoden kuluttua, kun taas niistä, joilla oli päädytty oireenmukaiseen hoitoon, oli vastaavasti hengissä 27 %, 6 % ja 2 %. Eloisaoloajan mediaani oli kyseisessä aineistossa 11,4 kk (0–62,9 kk). Ne, joita oli hoidettu syöpälääkkeillä, elivät vastaavasti 14,0 kk (0–62,9 kk), ja oireenmukaisesti hoidetut elivät 4,7 kk (0–60,6 kk). Eroon vaikuttaa olennaisesti se, että oireenmukaisesti hoidetut ovat vanhempia ja heidän kuntonsa on heikompi hoitoa valittaessa. Tämän tuloksen perusteella ei voi tehdä päätelmiä lääkehoidon vaikutuksista oireenmukaiseen hoitoon verrattuna.

4.4 Mitä oireita ja seurauksia metastasoitunut paksu- ja peräsuolisyöpä aiheuttaa potilaille?

Yleisiä oireita ovat laihduminen, anemia, erilaiset vatsan toimintahäiriöt kuten vatsakipu, ummetus, ulostamisvaikeus ja veriulosteisuus sekä etäpesäkkeisiin liittyvinä keuhkoperäiset ja maksan vajaatoiminnan oireet.

4.5 Kuinka moni sairastaa metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää Suomessa?

Täsmällisiä lukuja metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän esiintyvyydestä ei ole saatavilla. Sen sijaan paksu- ja peräsuolisyövän osuus kaikista uusista syövistä on noin 10 %, ja väestöstä 3 % sairastuu ja 1 % kuolee siihen 75 ikävuoteen mennessä (NORDCAN 2013). Uusia paksu- ja peräsuolisyöpiä todetaan Suomessa noin 2800 vuosittain, ja näistä vajaalla 1800:lla (noin 70 %:lla) tauti on levinnyt paikallisesti, imusolmukkeisiin tai muihin elimiin (liite 2). Arviolta neljäsosalla tauti on metastasoitunut diagnosoitaessa, ja yhteensä noin puolella kaikista sairastuneista todetaan etäpesäkkeitä jossakin vaiheessa (van Cutsem 2014).

Paksu- ja peräsuolisyövän sukupuoli- ja ikävakiointi ilmaantuvuus on säilynyt muuttumattomana viimeisen vuosikymmenen ajan: 24 per 100 000 (naisilla 20 ja miehillä 28 per 100 000). Vuosittaiset tapausmäärät ovat kuitenkin jonkin verran kasvaneet, mikä selittyy väestön ikääntymisellä. Vuoden 2011 lopulla elossa olevia paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavia tai sairastaneita oli yhteensä 20 824 (NORDCAN 2013).

4.6 Millaisia ovat metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat Suomessa?

Kuopion yliopistollisen sairaalan aineistossa naisia oli 45 % ja miehiä 55 %, ja potilaiden keskimääräinen ikä oli 70 (38–93) vuotta (**liite 1**). Potilaista 62 %:lla oli jokin pitkäaikainen sairaus, yleisimpinä sydän- ja verisuonisairaus 44 %:lla, diabetes 18 %:lla ja sidekudossairaus 14 %:lla. Niiden, jolle annettiin syöpälääkkeitä, keskimääräinen ikä oli 67 (38–85) vuotta, ja heistä pitkäaikaissairauksia oli 54 %:lla. Oireenmukaisesti hoidettujen keskimääräinen ikä oli 79 (40–93) vuotta ja heistä 78 %:lla oli jokin pitkäaikaissairaus.

4.7 Mitä seurauksia on metastasoituneesta paksu- ja peräsuolisyövästä yhteiskunnalle (esim. sairaudesta johtuva kuolleisuus ja menetetyt elinvuodet)?

Kuolleisuus levinneeseen paksu- ja peräsuolisyöpään on pysynyt samana vuosien 2008–2012 aikana: vuosittain kuolee 6/100 000 naista ja 8/100 000 miestä (**liite 2**), ja oletettavasti myös kuolleisuus metastasoituneeseen syöpään on säilynyt ennallaan.

4.8 Kuinka paljon bevasitsumabia ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa?

Biologisten lääkkeiden käyttö vaihtelee huomattavasti sairaalasta toiseen (**liite 3**), joskin bevasitsumabia käytetään useammin kuin setuksimabia ja panitumumabia. Biologisia lääkkeitä saa potilaista 30–90 % ensilinjan, 17–80 % toisen linjan ja 0–60 % myöhemmän vaiheen hoitona. Bevasitsumabia saa 0–70 % ensilinjan, 5–60 % toisen linjan ja 0–20 % myöhemmän vaiheen hoitona. Vastaavat osuudet setuksimabille ovat 0–20 %, 0–20 % ja 0–20 % ja panitumumabille 0–30 %, 3–40 % ja 0–40 %.

Kuopion yliopistollisen sairaalan aineistossa biologista lääkettä annettiin joko yksin tai yhdessä solunsalpaajien kanssa ensilinjassa 16 %:lle ja toisessa linjassa 37 %:lle ja kolmannessa linjassa 26 %:lle potilaista (**liite 1**). Bevasitsumabia annettiin ensi linjassa 10 %:lle, toisessa linjassa 15 %:lle ja kolmannessa linjassa 3 %:lle. Vastaavat osuudet setuksimabin käytöstä ovat 2 %, 13 % ja 14 % sekä panitumumabin käytöstä 4 %, 7 % ja 7 %.

4.9 Onko metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän lääkehoidossa alueellisia eroja Suomessa?

Biologisten lääkkeiden käytössä on huomattavaa alueellista vaihtelua (**liite 3, taulukko 4**).

4.10 Mitkä ovat metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän tämänhetkiset määrittämissuositukset hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?

Paksu- ja peräsuolisyöpä määritellään metastasoituneeksi, jos suoliston ulkopuolelta kuten maksasta tai keuhkoista löytyy etäpesäke (Järvinen ym. 2013, Schmoll ym. 2012). Suoliston vartijaimusolmukkeisiin levinnyt tauti luokitellaan paikalliseksi. Taudin levinneisyys määritetään ensisijaisesti tietokonekuvauksen avulla. Tarvittaessa voidaan käyttää myös ultraääni-, magneetti- tai positroniemissiokuvausta.

4.11 Miten metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?

Ensilinjan hoitovaihtoehtoina ovat pelkkä solunsalpaajahoido tai biologinen lääke solunsalpaajahoidon kanssa (Järvinen ym. 2013). Solunsalpaajahoidossa käytetään yleensä fluropyrimidiiniä lisäksi oksaliplatiinia tai irinotekaania. Hoidoissa noudatetaan sekä kansainvälisiä hoitosuosituksia, erityisesti ESMO:n ja NCCN:n laatumia, että sairaaloiden omia hoitokäytäntöjä (**liite 3**). Hoitosuositukset ovat sangen väljiä, ja hoito pyritäänkin räätälöimään potilaan kunnon ja tarpeiden sekä kasvaimen piirteiden mukaan, joten käytännössä lääkitys vaihtelee runsaasti potilaasta toiseen.

Taulukko 4. Metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitovaihtoehdot ja niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa hoito on käytössä (liite 3).

Hoito	1. linja		2. linja		3. linja	
	Yleisin hoito	Hoito käytössä	Yleisin hoito	Hoito käytössä	Yleisin hoito	Hoito käytössä
FOLFOX / XELOX	5	8	2	6	0	0
FOLFIRI / XELIRI	0	8	4	7	0	0
Muu solunsalpaaja	1	6	0	3	5	5
Bevasitsumabi + FOLFOX / XELOX	2	8	2	3	0	0
Bevasitsumabi + FOLFIRI / XELIRI	1	7	1	6	0	0
Setuksimabi + FOLFOX / XELOX	0	0	0	0	0	0
Setuksimabi + FOLFIRI / XELIRI	0	4	0	3	0	0
Panitumumabi + FOLFOX / XELOX	0	5	0	1	0	0
Panitumumabi + FOLFIRI / XELIRI	0	1	0	7	0	0

Taulukko 5. Metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitovaihtoehdot ja niiden potilaiden osuudet (%), jotka ovat saaneet kyseistä hoitoa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2006–2013 (liite 1).

Hoito	1. linja	2. linja	3. linja
FOLFOX / XELOX	44	11	8
FOLFIRI / XELIRI	7	19	19
Muu solunsalpaaja	27	24	25
Bevasitsumabi + FOLFOX / XELOX	7	5	2
Bevasitsumabi + FOLFIRI / XELIRI	6	9	6
Setuksimabi + FOLFOX / XELOX	0	1	2
Setuksimabi + FOLFIRI / XELIRI	3	9	5
Panitumumabi + FOLFOX / XELOX	3	2	2
Panitumumabi + FOLFIRI / XELIRI	0	0	0

4.12 Miten metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito eroaa ensilinjassa ja potilailla, joilla vähintään yksi aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi (toisen linjan hoito jne.)?

Ensilinjan lääkeshoidon valintaan vaikuttavat potilaan kunto, perussairaudet, oireet, ikä, geenistatus (RAS, BRAF), taudin levinneisyys ja aggressiivisuus, hoidon tavoite, hoidon odotettavissa oleva teho, siedettävyyden ja lääkkeen hinta (liite 3). Toisessa ja kolmannessa linjassa lääkeshoidon valinnassa painottuvat vielä enemmän potilaan kunto, taudin aggressiivisuus, aikaisempi syöpälääkitys, vaste aikaisemmille hoidoille, hoitojen siedettävyyden ja teho sekä elämänlaatu.

Oireenmukaisesti hoidettavien osuus lisääntyy taudin edetessä (liite 1). Biologisia lääkkeitä käytetään jonkin verran enemmän myöhemmin ensi linjaan verrattuna (liitteet 1 ja 3). Lisäksi yhdistelmähoitojen solunsalpaajapohja vaihdetaan ensilinjan jälkeen yleensä toiseksi. Toisaalta mikäli ensilinjassa on käytetty jotakin biologista lääkettä, toisen linjan tai myöhemmän vaiheen hoitona voidaan käyttää toista biologista valmistetta.

5 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

5.1 Mihin tutkimuksiin arvio bevasitsumabin kliinisestä vaikuttavuudesta perustuu?

Arvio bevasitsumabin yhdistelmähoidon (bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa) vaikutuksista metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ensilinjan hoitona solunsalpaajahoitoon verrattuna perustuu kahdeksaan satunnaistettuun kliniseen kokeeseen, joihin osallistui yhteensä 3 554 potilasta (**taulukko 6**).

- Kolmessa tutkimuksessa (AVF2107g, ARTIST ja Stathopolous 2010; 1249 potilasta) bevasitsumabihoitoa verrattiin fluorourasiilia, folinaattia ja irinotekaania sisältävään solunsalpaajahoitoon.
- Neljässä tutkimuksessa (AVEX, MAX, AVF0780 ja AVF2192; 905 potilasta) bevasitsumabihoitoa verrattiin pelkkää kapesitabiinia tai fluorourasiilia ja folinaattia sisältävään solunsalpaajahoitoon.
- Yhdessä tutkimuksessa (N016966; 1400 potilasta) bevasitsumabihoitoa verrattiin oksaliplatiinia ja kapesitabiinia sisältävään XELOX-hoitoon tai oksaliplatiinia, fluorourasiilia ja folinaattia sisältävään FOLFOX4-hoitoon.

Vastaavasti arvio bevasitsumabin vaikutuksista metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa potilailla, joilla vähintään yksi aikaisempi hoito on osoittautunut tehottomaksi perustuu kahteen satunnaistettuun kliniseen kokeeseen (E3200 ja ML18147; 1397 potilasta).

Viidessä tutkimuksessa ensisijainen lopputulos oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja viidessä tutkimuksessa kokonaiselossaoloaika (OS). Suurin osa tutkimuksista oli bevasitsumabin myyntiluvan haltijan rahoittamia.

Arviointiin mukaan otettujen tutkimusten tunnistamisessa hyödynnettiin aiemmin julkaistuja meta-analyysyjä, sidosryhmien nimeämiä tutkimuksia ja Clinical Trials -tietokannasta tunnistettuja tutkimuksia. Kirjallisuushaut tehtiin helmikuussa 2014. Tutkimuksen valinnassa käytetyt menetelmät on raportoitu **liitteessä 4**.

5.1.1 Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä

Bevasitsumabihoitoon tarkastelu potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä perustuu panitumumabin ja setuksimabin nykyiseen indikaatioon. Tässä potilasryhmässä bevasitsumabihoitoa on verrattu panitumumabihoitoon yhden faasi II -tutkimuksen alaryhmä-analyysissä (PEAK) ja setuksimabihoitoon yhden faasi III -tutkimuksen alaryhmä-analyysissä (FIRE-3) (**taulukko 6**).

Tutkimuksia (esim. SPIRITT-tutkimus) ja alaryhmä-analyysyjä (esim. AVF2107g-tutkimuksesta) villityypin KRAS-geeniä sisältävässä väestössä on julkaistu useampia. Tähän arviointiin on kuitenkin otettu mukaan ainoastaan sellaiset tutkimukset, joissa potilaiden RAS-status (KRAS [eksonit 2, 3 ja 4] ja NRAS [eksonit 2,3 ja 4]) on määritelty.

5.1.2 Muut alaryhmä-analyysit

Arvioinnin tavoitteessa määriteltyjä alaryhmä-analyysyjä on raportoitu seuraavissa tutkimuksissa

- **Ikä:** AVF2107g, AVEX, MAX, AVF2192, ML18147
- **Suorituskykyluokka:** AVF2107g, AVEX, MAX, AVF2192, ML18147
- **Levinneisyys:** AVF2107g, ML18147

Lisäksi **bevasitsumabiin liitetyn solunsalpaajahoidon** vaikutusta bevasitsumabihoidon tuloksiin on mahdollista arvioida PACCE-, BICC-C- ja TREE-tutkimusten perusteella.

Taulukko 6. Tutkimukset, joihin arvio bevasitsumabin kliinisestä vaikuttavuudesta perustuu.

Tutkimus	Tutkimusasetelma	Tutkimushaarat (n)	Lopputulokset ¹	Paikka	Rahoittaja
Ensilinjan hoito					
AVF2107g (Hurwitz ym. 2004)	Satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + mIFL (402) • Lume + mIFL (411) 	OS, PFS, RR, QoL, AE	Yhdysvallat, Australia, Uusi-Seelanti	Genentech
ARTIST (Guan ym. 2011)	Satunnaistettu, sokkouttamaton, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + mIFL (142) • mIFL (72) 	PFS, OS, ORR, AE	Kiina	Roche
Stathopoulos ym. 2010	Satunnaistettu yhden keskuksen tutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + IRI + FU + LV (114) • IRI + FU + LV (108) 	OS, RR, AE	Kreikka	Ei raportoitu
AVEX (Cunningham ym. 2013)	Satunnaistettu, sokkouttamaton, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m² (140) • Kapesitabiini 1g/m² (140) 	PFS, OS, RR, AE	10 maata	Roche
MAX (Tebbutt ym. 2010)	Satunnaistettu, sokkouttamaton, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m² (157) • Kapesitabiini 1,25g/m² (158) 	PFS, OS, RR, QoL, AE	Australia Uusi-Seelanti Iso-Britannia	Australasian Gastro-Intestinal Trials Group
AVF0780 (Kabbinavar ym. 2003)	satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi II)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi (10mg) + Roswell-Park (33) • Bevasitsumabi (5mg) + Roswell-Park (35) • Roswell-Park (33) 	PFS, RR, OS	Yhdysvallat	Genentech
AVF2192 (Kabbinavar ym. 2005)	Satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi II)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + Roswell-Park (104) • Lume + Roswell-Park (105) 	OS, PFS, RR, QoL	Yhdysvallat, Australia, Uusi-Seelanti	Genentech
N016966 (Saltz ym. 2008)	Satunnaistettu, faktorikoeasetelma monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 (699) • Lume + XELOX/FOLFOX4 (701) 	PFS, OS, RR, AE	32 maata	Roche
Toisen linjan hoito					
E3200 (Giantonio ym. 2007)	Satunnaistettu, sokkouttamaton, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 (286) • XELOX/FOLFOX4 (291) 	OS, PFS, RR	Yhdysvallat, Etelä-Afrikka	National Cancer Institute
ML18147 (Bennouna ym. 2013)	satunnaistettu, monikeskustutkimus aiemmin bevasitsumabia saaneilla (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + solunsalpaajahoito² (409) • Solunsalpaajahoito² (411) 	OS, PFS, RR, AE	15 maata	Roche
Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä					
FIRE-3³ (ensilinja)	Sokkouttamaton, satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Setuksimabi + FOLFIRI (171) • Bevasitsumabi + FOLFIRI (171) 	ORR, PFS, OS, AE	Saksa, Itävalta	Merck Serono GmbH
PEAK⁴ (Schwartzberg ym. 2014)	Sokkouttamaton, satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi II)	<ul style="list-style-type: none"> • Panitumumabi + mFOLFOX6 (88) • Bevasitsumabi + mFOLFOX6 (82) 	PFS, OR, DOR, TTP, TTR	Belgia, Kanada, Saksa, Italia, Espanja, Yhdysvallat	Amgen

Alaryhmäanalyysit ⁵					
PACCE⁶ (ensilinja) (Hecht 2009)	Sokkouttamaton, satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + panitumumabi + oksaliplatiinia sis. solunsalpaajahoito (413) • Bevasitsumabi + oksaliplatiinia sis. solunsalpaajahoito (410) • Bevasitsumabi + panitumumabi + irinotekaania sis. solunsalpaajahoito (115) • Bevasitsumabi + irinotekaania sis. solunsalpaajahoito (115) 	PFS , OS, RR, AE	Yhdysvallat	Amgen
BICC-C⁷ (ensilinja) (Fuchs ym. 2007 ja 2008)	Sokkouttamaton, satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi III)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + FOLFIRI (57) • Bevasitsumabi + mIFL (60) 	PFS , OS, OR AE	Yhdysvallat, Kanada, Austraalia, Uusi-Seelanti	Pfizer
TREE-2⁸ (ensilinja) (Hochster ym. 2008)	Sokkouttamaton, satunnaistettu, monikeskustutkimus (faasi II)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevasitsumabi + mFOLFOX6 (71) • Bevasitsumabi + bFOL (70) • Bevasitsumabi + CapeOX (72) 	AE , ORR, TTF, TTP, OS	Yhdysvallat	Sanofi

AE: haitat; **OS:** Kokonaiselossaoloaika; **PFS:** Etenemismuutoksen elossaolo; **QoL:** elämänlaatu; **ORR:** objektiivinen vasteosuus.

¹ Ensimmäinen tulostulokset **tummennettu**.

² fluoropyrimidiiniä ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito.

³ **FIRE-3 -tutkimuksen alaryhmäanalyysi.** Tutkimuksessa oli mukana 592 potilasta, joiden kasvain sisältää villityypin KRAS-geeniä. Näistä RAS-statuksen tarkempi määrittäminen oli mahdollista 407 potilaalla (69 %). Yhteensä 342 potilaan kasvain sisälsi villityypin RAS-geeniä.

⁴ **PEAK-tutkimuksen alaryhmäanalyysi.** Tutkimuksessa oli mukana 285 potilasta, joiden kasvain sisältää villityypin KRAS-geeniä. Näistä RAS-statuksen tarkempi määrittäminen oli mahdollista 233 potilaan näytteistä (82 %). Yhteensä 170 potilaan kasvain sisälsi villityypin RAS-geeniä.

⁵ Alaryhmäanalyysissä hyödynnettiin PACCE-, BICC-C- ja TREE-2-tutkimusten lisäksi AVF2107g-, AVEX-, MAX-, AVF2192- ja ML18147-tutkimuksissa raportoituja alaryhmäanalyysijä.

⁶ PACCE-tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata oksaliplatiinia sisältäviä tutkimushaaroja. Tässä arvioinnissa hyödynnetään niiden tutkimushaarojen tuloksia, joissa ei ollut mukana panitumumabi (bevasitsumabi + oksaliplatiinia sisältävä solunsalpaajahoito vs. bevasitsumabi + irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito).

⁷ BICC-C-tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata irinotekaania sisältäviä tutkimushaaroja. Tutkimus toteutettiin kahdessa vaiheessa: vaiheen 1 potilaat satunnaistettiin FOLFIRI (n = 144), mIFL (n = 141) ja CapelRI (n = 145) tutkimushaarioihin. Vaiheessa 2 tutkimukseen mukaan tulleet potilaat satunnaistettiin bevasitsumabi + FOLFIRI (n = 57) ja bevasitsumabi + mIFL (n = 60) tutkimushaarioihin. Tässä arvioinnissa hyödynnetään vaiheessa 2 satunnaistettuja potilaita koskevia tuloksia.

⁸ TREE-tutkimuksessa tarkasteltiin kahta tutkimuskohorttia (TREE-1 ja TREE-2). TREE1-kohortin potilaat satunnaistettiin mFOLFOX6, bFOL ja CapeOX-tutkimushaarioihin. TREE2-kohortin potilaat satunnaistettiin bevasitsumabi + mFOLFOX6, bevasitsumabi + bFOL ja bevasitsumabi + CapeOX tutkimushaarioihin. Tässä arvioinnissa hyödynnetään TREE2-kohortin tuloksia.

5.1.3 Arviointiryhmän kommentit

- **Useimmissa tutkimuksissa vertailuhoito ei vastaa nykykäsitystä parhaasta mahdollisesta näyttöön perustuvasta hoitokäytännöstä.** AVF2107g- ja ARTIST-tutkimuksissa sekä Stathopolouksen ym. 2010 -tutkimuksessa käytetty irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito ei vastaa nykyisin yleisesti käytettyä FOLFIRI-hoitoa. Myöskään AV0780- ja AVF2192-tutkimuksissa käytetty fluorurasilia ja folinaattia sisältävä Roswell-Park-hoito ei vastaa nykysuosituksia.
- **Osa tutkimuksista on faasi II -tutkimuksia** (AVF0780 ja AVF2192; 310 potilasta ja PEAK; 170 potilasta, TREE-2; 203 potilasta). Faasi II:n hoitokokeiden tavoite voi olla esimerkiksi saada ensimmäisiä eksploraatiivisia tuloksia lääkkeen tehosta ja arvioida sen turvallisuutta. Vastaavasti faasi III -vaiheessa tutkimuksen tavoitteena on osoittaa lääkkeen teho ja saada syventävää tietoa sen haittavaikutuksista.

5.2 Onko meneillään tämän arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?

Clinical trials -tietokannasta tunnistettiin yhteensä seitsemän tämän arvioinnin kannalta merkityksellistä meneillään olevaa, osittain julkaistua tai julkaisematonta tutkimusta (**taulukko 7**). Osittain julkaistulla tutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, jonka tuloksia on julkaistu esimerkiksi kongressiabstractina. **Osittain julkaistujen tutkimusten laatua ei ole voitu arvioida.**

oida, minkä takia niitä ei ole huomioitu arvioitaessa bevasitsumabihoidon vaikutuksia pelkkään solunsalpaajahoitoon tai muihin biologisiin hoitoihin verrattuna.

Taulukko 7. Meneillään olevat satunnaistetut faasi III -tutkimukset bevasitsumabista metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyyövän hoidossa.

Tutkimus	Väestö	Tutkimushaarat	n	Ensi- sijainen tulos- muuttuja	Arvioitu valmis- tumisaika
Ensilinjan hoito					
ITaCa NCT01878422 (julkaistu osittain ¹ : Passardi ym. 2013)	<ul style="list-style-type: none"> Metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt syöpä Resektio ei mahdollinen 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFOX4/FOLFIRI FOLFOX4/FOLFIRI 	376	PFS	3/2014
Toisen linjan hoito					
NCT00720512 (ei julkaistu ²)	<ul style="list-style-type: none"> Metastasoitunut syöpä tai syöpä, jonka resektio ei ole mahdollinen 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + oksaliplatiinia tai irinotekaani sisältävä solunsalpaajahoito Oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito 	262	PFS	3/2014
Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä					
CALGB 80405 (NCT00265850) (julkaistu osittain ¹ : Venook 2005 ja 2007)	<ul style="list-style-type: none"> Metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt syöpä Kasvain sisältää villityypin KRAS-geeniä¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFOX / FOLFIRI Setuksimabi + FOLFOX / FOLFIRI Bevasitsumabi + setuksimabi + FOLFOX / FOLFIRI 	1500	OS	03/2013
Alaryhmäanalyysit					
OLIVIA NCT00778102 (julkaistu osittain ¹ : Adam ym. 2013 ja Gruenberger ym. 2013)	<ul style="list-style-type: none"> Potilaat, joilla vain maksametastaaseja Maksametastaasin resektio ei mahdollinen 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFOXIRI Bevasitsumabi + mFOLFOX6 	80	makasametastasierektioaste	10/2013
TRIBE NCT00719797 (julkaistu osittain: Cremolini ym. 2013 ja Falcone ym. 2013)	<ul style="list-style-type: none"> Ensilinja Metastasoitunut syöpä Resektio ei mahdollinen 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFOXIRI Bevasitsumabi + FOLFIRI 	508	PFS	05/2011
NCT01279681 (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Ensilinja Metastasoitunut syöpä Ikä ≥ 70 v 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + kapesitabiini Bevasitsumabi + FU + LV Bevasitsumabi + mFOLFOX7 Bevasitsumabi + XELOX 	380	PFS	8/2013 (not yet recruiting)
NCT01640405 (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Ensilinja Metastasoitunut syöpä 	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mFOLFOX6 Bevasitsumabi + FOLFIRI 	350	PFS	6/2017
OS: Kokonaiselossaoloaika; PFS: Etenemisvapaa elossaolo. ¹ Julkaistu osittain: tutkimus, jonka tuloksia on julkaistu esimerkiksi kongressiabstractissa mutta ei artikkelossaoloa tieteellisessä lehdessä. ² Ei julkaistu: tutkimus, jonka tiedot on kirjattu Clinical Trials -tietokantaan mutta ei julkaistu kongressiabstractina tai tieteellisessä lehdessä. ³ Ei tiedossa, onko RAS-statuksen tarkempaan määrittämiseen perustuva alaryhmäanalyysi mahdollinen.					

5.3 Mikä on bevasitsumabihoidon vaikutus kokonaiselossaolokaan?

Tutkimuksissa bevasitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa lisäsi elossaoloajan mediaania 1,4–5,3 kuukautta pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna ensilinjan hoidossa (taulukko 8). Lisäksi yhdessä tieteellisesti kyseenalaistetussa ensilinjan tutkimuksessa (Stathopoulos 2010) bevasitsumabia saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani lyheni 3 kuukautta. Toisaalta yhdessä pienessä faasi II -tutkimuksessa (AVF0780) bevasitsumabia

saaneilla potilailla elossaoloaika piteni 7,7 kuukautta. Kahteen toisen linjan tutkimukseen osallistuneet potilaat, jotka saivat bevasitsumabiä sytostaattihoidon lisänä, elivät keskimäärin 1,4–2,1 kuukautta pitempään kuin pelkkää sytostaattihoitoa saaneet potilaat.

Tutkimusten välisissä tuloksissa on eroja, ja näyttää siltä, että vaikutuksen suuruus vaihtelee riippuen siitä solunsalpaajahoidosta, johon bevasitsumabi on yhdistetty. Suurin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on raportoitu AVF2107g- ja ARTIST-tutkimuksissa, joissa solunsalpaajarunkona on käytetty irinotekaaniin, fluorourasiiliin ja folinaatin yhdistelmää (mIFL). Vastaavasti N016966-tutkimuksessa, jossa sytostaattirunkona käytettiin XELOX/FOLFOX4 -yhdistelmää, vaikutus oli huomattavasti pienempi.

Aiemmin julkaistujen meta-analyysien tulokset on raportoitu **liitteen 4 taulukossa 4**.

Taulukko 8. *Bevasitsumabihoidon vaikutus elossaoloaikaan solunsalpaajahoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän ensilinjan ja toisen linjan hoidossa.*

Tutkimus	Tutkimushaara	Elosaolo-aika* kk	Elosaoloaikojen erotus kk	Vaarasuhde ¹ HR (95 % CI)
Ensilinjan hoito				
AVF2107g	• Bevasitsumabi + mIFL • Lume + mIFL	20,3 15,6	4,7	0,66 (ei raportoitu)
ARTIST	• Bevasitsumabi + mIFL • mIFL	18,7 13,4	5,3	0,62 (0,41–0,95)
Stathopoulos 2010	• Bevasitsumabi + IRI + FU + LV • IRI + FU + LV	22,0 25,0	-3,0	Ei raportoitu
AVEX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m ² • Kapesitabiini 1g/m ²	20,7 16,8	3,9	0,79 (0,57–1,09)
MAX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m ² • Kapesitabiini 1,25g/m ²	18,9 16,4	2,5	0,88 (0,68–1,13)
AVF0780	• Bevasitsumabi (10mg) + Roswell-Park • Bevasitsumabi (5mg) + Roswell-Park • Roswell-Park	16,1 21,5 13,8	2,3 7,7	0,86 (ei raportoitu) ²
AVF2192	• Bevasitsumabi + Roswell-Park • Lume + Roswell-Park	16,6 12,9	3,7	0,79 (0,56–1,10)
N016966	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 • Lume + XELOX/FOLFOX4	21,3 19,9	1,4	0,89 (0,76–1,03)
Toisen linjan hoito				
E3200	• Bevasitsumabi + FOLFOX4 • FOLFOX4	12,9 10,8	2,1	0,75 (NR)
ML18147	• Bevasitsumabi + solunsalpaajahoito ³ • Solunsalpaajahoito	11,2 9,8	1,4	0,81 (0,69–0,94)

* Mediaani.
¹ Bevasitsumabi+solunsalpaajahoito verrattuna solunsalpaajahoitoon.
² 5 mg/kg ja 10 mg/kg bevasitsumabihaarat yhdistetty.
³ Fluoropyrimidiiniä ja oksaliplatiinia tai irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito.

5.3.1 Arviointiryhmän kommentit

Hoidon vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on merkittävä lopputulos syöpälääkkeisiin liittyvisä hoito- ja käyttöönottopäätöksissä. Kokonaiselossaoloaikaan liittyvien tulosten tulkintaan liittyy kuitenkin merkittäviä rajoituksia (EMA 2013):

- **Näyttää syöpähoitojen vaikutuksista kokonaiselossaoloaikaan on usein erittäin hankala tuottaa.** Tämä johtuu erityisesti siitä, että tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (toisen, kolmannen ja neljännen linja hoito) vaikuttavat elossaoloaikaan. Mikäli tutkimushaarojen välillä on eroja jatkohoidossa, on mahdollista, että tutkimuksen tulos kuvaa koko hoitostrategian (tutkimuslääke + jatkohoidot) eikä tutkimuslääkkeen vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan. Tällöin jatkohoidot vääristävät be-

vasitsumabihoidon ja kokonaiselossaoloajan välistä yhteyttä. Jatkohoitojen vaikutusta tutkimusten tuloksiin on käsitelty tarkemmin alaluvussa 5.8.

- **Vaikutus kokonaiselossaoloaikaan ei usein ole syöpätutkimusten ensisijainen tulosmuuttuja.** Arvioitiin mukaan otetuista tutkimuksista kokonaiselossaoloaika oli ensisijainen tulosmuuttuja noin joka toisessa tutkimuksessa (**taulukko 6**). Ensisijaisen tulosmuuttujan valinnalla on suuri merkitys tutkimuksen toteutustapaan (esimerkiksi seuranta-ajan pituuteen ja tutkimukseen mukaan otettavien potilaiden määrään). Tämä tarkoittaa, että noin joka toista arvioitiin mukaan otetuista tutkimuksista ei ole lähtökohtaisesti suunniteltu osoittamaan eroja hoitovaihtoehtojen vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan. Vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan pidetään kuitenkin lääkkeen kliinisen tehon vakuuttavimpana mittarina.
- **Bevasitsumabihoidon vaikutuksen suuruus vaihtelee tutkimuksittain.** Tutkimuksen välisiä eroja voivat osaltaan selittää erot solunsalpaajahoidoissa. Hoidon vaikutuksen suuruus näyttää olevan suurin AVF2107g ja ARTIST-tutkimuksissa, jossa bevasitsumabi lisättiin sellaiseen fluoropyrimidiiniä ja irinotekania sisältävään solunsalpaajahoittoon (mFOL), joka ei ole enää yleisesti käytössä. Vastaavasti Stathopouloksen ym. 2010 - tutkimuksessa bevasitsumabihoidolla havaittiin negatiivinen vaikutus elossaoloaikaan. Tämän tutkimuksen validiteettia on kuitenkin pohdittu julkisesti (esim. Boisen 2011). Yleisesti ottaen vaikuttaisi siltä, että bevasitsumabin tuoma lisähyöty on sitä suurempi, mitä heikkotehoisempi on käytetty solunsalpaajarunko.

N016966-tutkimuksessa, jossa solunsalpaajahoitona käytettiin fluorourasiilia ja oksaliplatiinia sisältävää hoitoa (XELOX/FOLFOX4) bevasitsumabihoidon vaikutus oli pienempi kuin useimmissa muissa tutkimuksissa havaittu vaikutus. Tosin on huomioitava, että N016966-tutkimuksessa vain 29 prosenttia potilaista sai bevasitsumabihoitoa taudin etenemiseen asti. Mikäli tutkimuksen aikana ilmeni haittoja, suurelta osalta tutkimuspotilaista keskeytettiin koko hoito. Tämä ei vastanne nykyistä hoitokäytäntöä, jonka mukaan haittojen ilmaantumisen jälkeen solunsalpaajarungosta lopetetaan se lääke, joka todennäköisimmin aiheuttaa haitan.

5.4 Mikä on bevasitsumabihoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS)?

Etenevällä taudilla tarkoitetaan, että mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on suurentunut kaksikymmentä prosenttia tai enemmän verrattuna pienimpään mitattuun summaan tai on ilmaantunut yksikin uusi pesäke (Eisenhauer ym. 2009). Elosaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitetaan aikaa tutkimuksen alusta taudin etenemiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

Tutkimusten perusteella (**taulukko 9**) bevasitsumabin lisääminen fluorourasiilia sisältävään sytostaattihoitoon pidentää elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä noin 1,4–4,4 kuukautta ensilinjan ja 1,6–2,6 kuukautta toisen linjan hoidossa.

Taulukko 9. *Bevasitsumabihoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä solunsalpaajahoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän ensilinjan ja toisen linjan hoidossa.*

Tutkimus	Tutkimushaara	Elosaoloaika ennen taudin etenemistä, kk	Absoluuttinen ero, kk	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
Ensilinjan hoito				
AVF2107g	• Bevasitsumabi + mFL • Lume + mFL	10,6 6,2	4,4	0,54 (ei raportoitu)
ARTIST	• Bevasitsumabi + mFL • mFL	8,3 4,2	4,1	0,44 (0,31–0,63)
AVEX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m ² • Kapesitabiini 1g/m ²	9,1 5,1	4,0	0,53 (0,41–0,69)
MAX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m ² • Kapesitabiini 1,25g/m ²	8,5 5,7	2,6	0,63 (0,50–0,79)
AVF2192	• Bevasitsumabi + Roswell-Park • Lume + Roswell-Park	9,2 5,5	3,7	0,50 (0,34–0,73)
N016966	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 • Lume + XELOX/FOLFOX4	9,4 8,0	1,4	0,83 (0,72–0,95)
Toisen linjan hoito				
E3200	• Bevasitsumabi + FOLFOX4 • FOLFOX4	7,3 4,7	2,6	0,61 (ei raportoitu)
ML18147³	• Bevasitsumabi + solunsalpaajahoito ² • Solunsalpaajahoito	5,7 4,1	1,6	0,68 (0,59–0,78)

¹ 5 mg/kg ja 10 mg/kg bevasitsumabihaarat yhdistetty
² fluoropyrimidiiniä ja oksaliplatiinia tai irinotekania sisältävä solunsalpaajahoito
³ Aiemmin bevasitsumabia saaneilla.

5.4.1 Arviointiryhmän kommentit

Hoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) on korvikemuuttuja, joka on yleisesti käytetty ensisijainen lopputulos syöpälääketutkimuksissa. PFS:n käyttö tutkimuksissa ja päätöksenteossa on perusteltua, mikäli sen on uskottavasti osoitettu ennustavan hoidon vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan.

PFS:n liittyvien tulosten tulkintaan liittyen on hyvä huomioida seuraavat tekijät:

- **Ei ole yksiselitteisesti osoitettu, että PFS on uskottava korvikemuuttuja kokonaiselossaoloajalle.** Yksitoista satunnaistettua kontrolloitua bevasitsumabitutkimusta sisältävän katsausartikkelin perusteella bevasitsumabihoidon vaikutuksella PFS:n ja kokonaiselossaoloajan välillä on merkittävä riippuvuus (korrelaatio). Tulos ei kuitenkaan ole yksiselitteinen ja katsauksessa todetaankin, että riippuvuuden todentamiseen tarvittaisiin lisätutkimusta ja useampia bevasitsumabitutkimuksia. (Giessen ym. 2012)
- **Arviointiin mukaan otettujen ensilinjan tutkimusten tuloksissa on eroja.**

5.5 Mikä on bevasitsumabihoidon vaikutus hoitovasteen saaneiden potilaiden osuuteen (vasteosuus)?

Hoitovasteen määrittäminen perustuu kasvainten koon muutoksen mittaamiseen. Täydellinen vaste tarkoittaa, että syöpää ei enää havaita kuvantamistutkimuksissa. Tutkimusnäytön perusteella hyvin pieni osa metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista potilaista saavuttaa täydellisen vasteen (**taulukko 10**). Sen sijaan osittaisen vasteen saaneiden potilaiden osuus on suurempi tutkimusryhmissä, joissa fluorourasiilia sisältävään solunsalpaajahoitoon on lisätty bevasitsumabi. Osittaisella vasteella tarkoitetaan sitä, että mitattavien syöpäpesäkkeiden halkaisijoiden summa pienentyy 30 prosenttia tai enemmän (Eisenhauer ym. 2009).

Taulukko 10. Bevasitsumabin yhdistelmähoidon vaikutus vasteosuuteen solunsalpaaja-hoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän ensilinjan ja toisen linjan hoidossa.

Tutkimus	Tutkimushaara	Täydellinen vaste %	Osittainen vaste, %	Vaste yhteensä, %
Ensilinjan hoito				
AVF2107g¹	• Bevasitsumabi + mFL • Lume + mFL	4 2	41 33	45 35
ARTIST	• Bevasitsumabi + mFL • mFL	2,9 0	32 17	35 17
Stathopolous 2010	• Bevasitsumabi + IRI + FU + LV • IRI + FU + LV	0 0	37 35	37 35
AVEX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m ² • Kapesitabiini 1g/m ²	2 1	17 9	19 10
MAX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m ² • Kapesitabiini 1,25g/m ²	2 1	36 30	38 30
AVF0780	• Bevasitsumabi (5/10mg) + Roswell-Park • Roswell-Park	Ei raportoitu	Ei raportoitu	32 17
AVF2192	• Bevasitsumabi + Roswell-Park • Lume + Roswell-Park	0 0	26 15	26 15
N016966	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 • Lume + XELOX/FOLFOX4	Ei raportoitu	Ei raportoitu	47 49
Toisen linjan hoito				
E3200	• Bevasitsumabi + FOLFOX4 • FOLFOX4	2 1	218	23 9
ML18147	• Bevasitsumabi + solunsalpaajahoido • Solunsalpaajahoido	<1 <1	5 3	5 4

¹ Tutkimuksissa käytettiin termejä overall response rate, best tumour response rate (complete or partial), objective response rate ja response rate.

5.5.1 Arviointiryhmän kommentit

Hoitovaste on yleisesti käytetty toissijainen lopputulos syöpälääketutkimuksissa. Lääkkeen hoidollista arvoa arvioitaessa kasvainten koon muutosta tärkeämpiä hoidon tuloksen mittareita lienevät kuitenkin hoidon vaikutus elossaoloaikaan, elämänlaatuun ja haittoihin. Vasteisiin liittyvien tulosten tulkinnessa arviointiryhmä kiinnitti huomioita seuraaviin seikkoihin:

- **Vasteosuudet on määritelty useilla erilaisilla tavoilla.** Suurimmassa osassa tutkimuksista on hyödynnetty RECIST-luokituksen eri versioita.
- Arviointiryhmän tiedossa ei ole tutkimuksia, joissa olisi osoitettu vasteosuuden olevan **uskottava korvikemuuttuja kokonaiselossaoloajalle.**

5.6 Mikä on bevasitsumabihoidon vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun?

Bevasitsumabihoidon vaikutusta terveyteen liittyvään elämänlaatuun arvioitiin kolmessa tutkimuksessa (AVF2107g, AVF2192 ja MAX). AVF2107g- ja AVF2192-tutkimuksissa elämänlaatua kuvaava lopputulos oli aika elämänlaadun heikkenemiseen (Kabbinavar 2008). Elämänlaadun mittaamisessa käytettiin ensisijaisesti FACT-C¹-mittarin CCS²-ala-asteikkoa.

¹ **FACT-C** (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Colorectal*) -mittarissa on neljä elämänlaatua kuvaavaa ala-asteikkoa: fyysinen hyvinvointi (*Physical Well-Being*), sosiaalinen ja perheen hyvinvointi (*Social/Family Well-Being*) ja toimintakykyyn liittyvä hyvinvointi (*Functional Well-Being*). Lisäksi FACT-C -mittari sisältää paksu- ja peräsuolisyövän ala-asteikon (*Colorectal cancer subscale, CCS*).

² **CCS**-ala-asteikon kysymykset liittyvät ruokahaluun (appetiite), suolen hallintaan (*bowel control*), avan-teeseen liittyviin ongelmiin (*stoma-related problems*), painoon (*weight-loss*), ruumiinkuvaan (*body image*) ja vatsan turvotukseen ja kouristuksiin (*abdominal swelling or cramping*).

Kliinisesti merkittäväksi elämänlaadun heikkenemiseksi määritettiin kolmen CCS-pisteen alenema. MAX-tutkimuksessa (Tebbutt 2010) elämänlaadun mittaamisessa käytettiin EQ-5D³-mittaria, UBQ-C⁴-mittaria.

- AVF2107g-tutkimuksessa lähtötilanteen ja vähintään yhden seurantamittauksen CCS-tulokset olivat saatavilla 31 prosentille (127/411) potilaista kontrolliryhmässä ja 30 prosentille (122/402) potilaista interventoryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut eroja tuloksissa: mediaaniaika elämänlaadun heikkenemiselle oli 2,8 kuukautta kontrolliryhmässä ja 2,9 kuukautta interventoryhmässä.
- AVF2192-tutkimuksessa lähtötilanteen ja vähintään yhden seurantamittauksen CCS-tulokset olivat saatavilla 73 prosentille (77/105) potilaista kontrolliryhmässä ja 86 prosentille (89/104) potilaista interventoryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut eroja tuloksissa: mediaaniaika elämänlaadun heikkenemiselle oli 3,0 kuukautta kontrolliryhmässä ja 3,1 kuukautta interventoryhmässä.
- MAX-tutkimuksessa elämänlaatua koskeviin analyyseihin oli otettu mukaan 91 prosenttia (143/156) kontrolliryhmän potilaista ja 92 prosenttia (144/157) tutkimusryhmän potilaista. Tutkimusryhmien välillä ei havaittu eroja elämänlaadussa lähtötilanteessa tai seurantamittauksissa.

5.6.1 Arviointiryhmän kommentit

Tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksista elämänlaatuun on vähäistä ja puutteellista. Kokemus elämänlaadusta todennäköisesti muuttuu sairauden vaiheesta toiseen (Färkkilä ym. 2013).

- **Bevasitsumabihoidon vaikutusta elämänlaatuun on mitattu vain muutamassa tutkimuksessa.** Näiden perusteella bevasitsumabihoidolla ei näytä olevan vaikutusta elämänlaatuun.
- **Kaikkien tutkimuspotilaiden elämänlaadusta ei ole onnistuttu keräämään tietoja.** Tämä tarkoittaa, että tieto hoidon vaikutuksista on puutteellinen ja mahdollisesti harhainen.
- **Tutkimuksissa on käytetty useita erilaisia elämänlaatumittareita.** Tämä vaikeuttaa tutkimustulosten vertailua ja tulkintaa.

5.7 Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä

PEAK-tutkimuksen tulosten perusteella panitumumabilla aloitettu hoito pidentää elossaoloaikaa noin vuoden bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä piteni noin 3,5 kuukautta. Vasteosuuksissa ryhmien välillä ei ollut eroja.

FIRE-3 tutkimuksessa setuksimabilla aloitettu hoito pidensi elossaoloaikaa 7,5 kuukautta bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elossaoloajassa ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä.

³ **EQ-5D** (EuroQol-5D) -mittari sisältää viisi terveydentilaa kuvaavaa ulottuvuutta: liikkuminen (*mobility*), itsestään huolehtiminen (*self care*), tavanomaiset toiminnot (*usual activities*), kivut/vaivat (*pain/discomfort*) ja ahdistuneisuus/masennus (*anxiety/depression*).

⁴ **UBQ-C** (*Utility based Quality of Life Questionnaire - Cancer*) -mittari sisältää asteikon yleiselle terveydentilalle (*global health status*) sekä ala-asteikot fyysiselle toimintakyvylle (*physical function*), sosiaalisille/tavanomaisille toiminnoille (*social/usual activities*), itsehoidolle (*self-care*) ja fyysisistä ja psyykkisistä oireista johtuvalle ahdistukselle (*distresses because of physical and psychological symptoms*).

Taulukko 11. Metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavat potilaat, joiden kasvain sisältää villityypin (mutatoitumatonta) RAS-geeniä. Tässä yhteydessä RAS tarkoittaa ryhmää, johon kuuluvat KRAS- (eksonit 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenit (eksonit 2, 3 ja 4).

Tutkimus	Tutkimushaara	Lopputulokset	Aika (mediaani) / osuus	Suhteellinen ero HR (95 % CI)
PEAK	• Panitumumabi + mFOLFOX6 • Bevasitumabi + mFOLFOX6	OS	• 41,3 kk • 28,9 kk	0,63 (0,39–1,02)
FIRE-3	• Setuksimabi + FOLFIRI • Bevasitumabi + FOLFIRI	OS	• 33,1 kk • 25,6 kk	0,70 (0,53–0,92)
PEAK	• Panitumumabi + mFOLFOX6 • Bevasitumabi + mFOLFOX6	PFS	• 13,0 kk • 9,5 kk	0,65 (0,44–0,96)
FIRE-3	• Setuksimabi + FOLFIRI • Bevasitumabi + FOLFIRI	PFS	• 10,4 kk • 10,2 kk	0,93 (0,74–1,17)
PEAK	• Panitumumabi + mFOLFOX6 • Bevasitumabi + mFOLFOX6	ORR	• 64 % • 60 %	Ei raportoitu
FIRE-3	• Setuksimabi + FOLFIRI • Bevasitumabi + FOLFIRI	ORR	• 65 % • 60 %	Ei raportoitu

HR: Vaarasuhde; ORR: Objektivinen vasteosuus (täydellinen tai osittainen vaste); OS: Kokonaiselossaoloaika; PFS: Etenemistä jättänyt elossaolo.

5.7.1 Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan tuloksiin, joissa bevasitumabihoitoa on verrattu panitumumabi- tai setuksimabihoitoon, sisältyy merkittäviä rajoitteita:

- Tulokset eivät kuvaa yksinomaan panitumumabi- tai setuksimabihoitoon vaikuttavasta kokonaiselossaoloaikaan bevasitumabihoitoon verrattuna.** Tutkimushaarojen välillä on eroja jatkohoidossa. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan jatkohoidot vaikuttavat kokonaiselossaoloaikaan. Kokonaiselossaoloajasta suuri osa kertyy taudin etenemisen jälkeen, jolloin vain osa potilaista käytti ensilinjassa saatua hoitoa. Tästä syystä lienee aiheellista olettaa, että PEAK- ja FIRE-3-tutkimusten kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset eivät kuvaa yksinomaan panitumumabi- tai setuksimabihoitoon vaikuttavasta bevasitumabihoitoon verrattuna. Tutkimuksen aikaisesta vertailukontrastin muutumisesta johtuen on käytännössä mahdotonta arvioida, kuinka suuri osa kokonaiselossaoloajan muutoksesta taudin etenemisen jälkeen johtuu ensilinjan hoidosta. Lisäksi kokonaiselossaoloaikaa koskevia tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että kummassakaan edellä mainitussa tutkimuksessa kokonaiselossaoloaika ei ollut ensisijainen tulostulokset. Asia vaikuttaa oleellisesti tutkimuksen suunniteluun ja mitoitukseen.
- Tulokset ovat peräisin alaryhmäanalyyseistä.** Tästä syystä tutkimuksen tulosten hyödynnettävyys lienee merkittävämpi jatkotutkimusten hypoteesien asettelussa kuin hoitolinjauksissa. Lisäksi PEAK on faasi II:n tutkimus. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan bevasitumabi-, panitumumabi- ja setuksimabihoitoon vaikuttavien tulosten vertailuun potilasryhmässä, jonka kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä, tarvitaan lisää tutkimusnäyttöä.
- Arviointiryhmän tiedossa ei ole tutkimuksia, joissa olisi osoitettu, että PFS on uskottava korvikemuuttaja kokonaiselossaoloajalle anti-EGFR-tutkimuksissa potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä.

5.8 Eroaako bevasitumabihoitoon vaikutus erilaisissa potilasryhmissä?

Ikäryhmä, suoristuskykyluokka, levinneisyys

Tutkimuksissa raportoitujen tulosten perusteella bevasitumabihoitoon suhteellinen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ei eroa ikäryhmän, suoristuskykyluokan ja levinneisyyden mukaisissa alaryhmissä (taulukot 12–14).

Taulukko 12. Tutkimuksissa raportoitujen alaryhmäanalyysien tuloksia iän mukaan: Bevasitsumabin vaikutus solunsalpaajahoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa.

Tutkimus	Lopputulos	Ikäryhmät (n)	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
AVF2107g (ensilinja)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ryhmiä välillä ei eroa (yksityiskohtaisia tuloksia ei ole raportoitu)
AVEX (ensilinja)	PFS	• <75 (101) • ≥75 (179)	• 0,52 (0,32–0,83) • 0,52 (0,37–0,72)
MAX¹ (ensilinja)	PFS	• <65 (177) • ≥65 (259)	Ryhmiä välillä ei eroa (yksityiskohtaisia tuloksia ei ole raportoitu)
AVF2192 (ensilinja)	PFS	• <65 (41) • ≥65 (168)	• 0,74 (0,34–1,61) • 0,44 (0,29–0,66)
AVF2192 (ensilinja)	OS	• <65 (41) • ≥65 (168)	• 0,56 (0,23–1,38) • 0,81 (0,57–1,17)
ML18147 (toinen linja)	OS	• <65 (458) • ≥65 (361)	• 0,79 (0,65–0,98) • 0,83 (0,66–1,04)

HR: Vaarasuhde; OS: Kokonaiselossaoloaika; PFS: Etenemismvapaa elossaolo

¹Alaryhmäanalyysissä verrattiin kapesitabiinilla hoidettuja potilaita (n = 147) potilaisiin, joiden hoidossa oli käytetty joko kapesitabiinia ja bevasitsumabia tai kapesitabiinia, bevasitsumabia ja mitomysiinia (n = 259).

Taulukko 13. Tutkimuksissa raportoitujen alaryhmäanalyysien tuloksia suorituskykyluokan mukaan: bevasitsumabin yhdistelmähoidon vaikutus solunsalpaajahoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa.

Tutkimus	Lopputulos	ECOG	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
AVF2107g (ensilinja)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ryhmiä välillä ei eroa (yksityiskohtaisia tuloksia ei ole raportoitu)
AVEX (ensilinja)	PFS	• 0 (130) • ≥1 (147)	• 0,61 (0,41–0,89) • 0,50 (0,34–0,72)
MAX¹ (ensilinja)	PFS	• 0 (234) • ≥1 (202)	Ryhmiä välillä ei eroa (yksityiskohtaisia tuloksia ei ole raportoitu)
AVF2192 (ensilinja)	PFS	• 0 (59) • ≥1 (150)	• 0,43 (0,21–0,88) • 0,44 (0,34–0,78)
AVF2192 (ensilinja)	OS	• 0 (59) • ≥1 (150)	• 0,78 (0,41–1,51) • 0,81 (0,56–1,20)
ML18147 (toinen linja)	OS	• 0 (357) • ≥1 (458)	• 0,74 (0,59–0,94) • 0,87 (0,71–1,06)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Vaarasuhde; OS: Kokonaiselossaoloaika; PFS: Etenemismvapaa elossaolo

¹Alaryhmäanalyysissä verrattiin kapesitabiinilla hoidettuja potilaita (n = 147) potilaisiin, joiden hoidossa oli käytetty joko kapesitabiinia ja bevasitsumabia tai kapesitabiinia, bevasitsumabia ja mitomysiinia (n = 259)

Taulukko 14. Tutkimuksissa raportoitujen alaryhmäanalyysien tuloksia levinneisyyden mukaan (etäpesäkkeiden lukumäärä, vain maksametastasointi): bevasitsumabin yhdistelmähoidon vaikutus solunsalpaajahoitoon verrattuna metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa.

Tutkimus	Lopputulos	Levinneisyys	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
AVF2107g (ensilinja)	Ei raportoitu	Etäpesäkkeiden lukumäärä	Ryhmiä välillä ei eroa (yksityiskohtaisia tuloksia ei ole raportoitu)
ML18147 (toinen linja)	OS	Etäpesäkkeiden lukumäärä • 0 (357) • ≥1 (458) Vain maksametastasointi • Ei (592) • Kyllä (226)	Etäpesäkkeiden lukumäärä • 0,74 (0,59–0,94) • 0,87 (0,71–1,06) Vain maksametastasointi • 0,74 (0,59–0,94) • 0,87 (0,71–1,06)

Bevasitsumabiin liitetty solunsalpaajahoito

PACCE-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että oksaliplatiinia sisältävällä solunsalpaajahoidolla saatettaisiin saavuttaa hieman pidempi elossaoloaika kuin irinotekaanipohjaisella solunsalpaajahoidolla (**taulukko 15**). Tutkimuksen perusteella ei voida kuitenkaan tehdä suoraan päätelmiä näiden eroista, koska tutkimusta ei ole satunnaistettu kyseiselle vertailukontrastille. Elosaoloajassa ennen taudin etenemistä ei vaikuttaisi olevan eroja näiden hoi-

tohaarojen välillä (**taulukko 16**). Satunnaistamiseen liittyvä rajoite koske myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

BICC-C-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että FOLFIRI-hoidolla saatetaan saavuttaa pidempi elossaoloajanodote kuin mFL-hoidolla (**taulukko 15**). Tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä. Elosaoloaika ennen taudin etenemistä on myös hieman pidempi FOLFIRI-haarassa (**taulukko 16**). TREE-2-tutkimuksen perusteella on hankala tehdä johtopäätöksiä solunsalpaajahoitojen eroista tehossa.

Taulukko 15. *Bevasitsumabihoitoon liitetyn solunsalpaajahoidon vaikutus elossaoloaikaan metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa.*

Tutkimus	Tutkimushaara	Elosaoloajan mediaani, kk	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
PACCE (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + IRI + FU + LV Bevasitsumabi + OX + FU + LV 	20,5 24,5	Ei raportoitu
BICC-C (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFIRI Bevasitsumabi + mFL 	28,0 19,2	1,79 (1,12–2,88)
TREE-2	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mFOLFOX6 Bevasitsumabi + bFOL Bevasitsumabi + CapeOX 	26,1 20,4 24,6	Ei raportoitu

Taulukko 16. *Bevasitsumabihoitoon liitetyn solunsalpaajahoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä metastasoituneen paksu- tai peräsuolisyövän hoidossa.*

Tutkimus	Tutkimushaara	Elosaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä, kk	Suhteellinen ero, HR (95 % CI)
PACCE (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + IRI + FU + LV Bevasitsumabi + OX + FU + LV 	11,7 11,4	Ei raportoitu
BICC-C (ensilinja)	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFIRI Bevasitsumabi + mFL 	11,2 8,3	Ei raportoitu

TREE-2-tutkimuksessa mitattiin ainoastaan aikaa taudin etenemiseen (*time to progression*), mistä syystä tutkimuksen tuloksia ei otettu mukaan arviointiin.

5.8.1 Arviointiryhmän kommentit

Bevasitsumabiin liitettyjen solunsalpaajahoitojen välisistä eroista on vain hyvin niukasti näyttöä, ja kyseisen näytön perusteella ei voida yksiselitteisesti tehdä johtopäätöksiä parhaasta mahdollisesta bevasitsumabiin liitettävästä solunsalpaajahoidosta. Oletettavaa on, että potilaan yksilölliset ominaisuudet vaikuttavat valintaan.

5.9 Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?

Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja niiden olemassa olon arviointia. Tavoitteena on vastata kysymykseen, kuinka hyvin arviointiin mukaan otetut tutkimukset mittaavat bevasitsumabihoitoon vaikuttavaa tulosmuutusta, erityisesti kokonaiselossaoloaikaan ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä. Tutkimusten validiteettia on tarkasteltu Cochranen *risk of bias* -työkalun avulla, jossa validiteetin arviointi perustetaan siihen, mitä asiasta on julkaisuissa tai tietokannoissa raportoitu. Tulokset on raportoitu **taulukossa 17** ja yksityiskohtaisemmin **liitteessä 5**.

Taulukko 17. Validiteettiin liittyvien tekijöiden raportointi tutkimuksissa.

	Satunnaisjaksojen tuotto	Ryhmien jaon naamiointi	Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen	Tulosmittauksen sokkouttaminen (OS)	Tulosmittauksen sokkouttaminen (muut lopputulokset)	Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto	Valikoiva raportointi	Muu harha
AVF2107g	+	+	?	+	-	+	+	?
ARTIST	?	?	-	+	-	+	?	?
Stathopolous 2010	+	?	-	+	-	+	+	+
AVEX	+	+	-	+	-	+	+	?
MAX	?	?	-	+	-	+	?	?
AVF0780	?	?	?	+	+	?	+	?
AVF2192	+	+	?	+	+	+	+	?
N016966	+	+	?	+	?	+	+	?
E3200	?	?	-	+	?	+	+	?
ML18147	+	+	-	+	-	+	+	?
+ = 'Harha epätodennäköinen', - = 'Harha todennäköinen', ? = 'Harhan todennäköisyys epäselvä'.								

Mikäli tutkimushaarojen välillä on eroja jatkohoidossa, on todennäköistä, että jatkohoidot vaikuttavat etenkin kokonaiselossaoloaikaa koskeviin tuloksiin. Useimmissa tutkimuksissa jatkohoitoa saaneiden potilaiden osuutta eri tutkimushaaroissa ei ole raportoitu sellaisella tarkkuudella, joka mahdollistaisi sekoittuneisuuden arvioinnin. **Taulukossa 18** on esitetty arvio jatkohoidojen aiheuttamasta sekoittuneisuudesta tutkimuksissa.

Taulukko 18. Arvio jatkohoidosta aiheutuvasta sekoittuneisuudesta tutkimuksissa.

Tutkimus	Tutkimushaara	Jatkohoito	Harha
AVF2107g	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mIFL Lume + mIFL 	Molemmissa tutkimushaaroissa: <ul style="list-style-type: none"> n. 50% potilaista sai 2.linjan hoidon, n. 25% kaikista potilaista sai oksaliplatiinia sisältävän 2.linjan hoidon. n. 2% potilaista poistettiin metastaaseja Arviointiryhmän saamien tietojen mukaan lume+mIFL-hoitohaarassa ei ollut mahdollisuutta saada bevasitsumabiä tai muuta biologista lääkettä 2. linjan hoitona 	?
ARTIST	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mIFL mIFL 	Ei raportoitu.	?
Stathopoulos 2010	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + IRI + FU + LV IRI + FU + LV 	Taudin edetessä irinotekaani korvattiin oksaliplatiinilla. Molemmissa tutkimushaaroissa sama osuus potilaista vaihtoi irinotekaaniin oksaliplatiiniin.	?
AVEX	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m² Kapesitabiini 1g/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 37% potilaista sai 2. linjan hoidon (iri 6%, OX 1%, FU 17%, kapesitabiini 11%, panitumumabi 1%, setuksimabi 3%, bevasitsumabi 6%) 37% potilaista sai 2. linjan hoidon (iri 5%, OX 1%, FU 18%, kapesitabiini 9%, panitumumabi 4%, setuksimabi 3%, bevasitsumabi 8%) 	+
MAX	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m²+B kapesitabiini 1,25g/m² 	Koko tutkimusväestöstä: <ul style="list-style-type: none"> 62% potilaista sai vähintään 2. linjan hoidon 17% potilaista sai jatkohoitona sekä oksaliplatiinia, irinotekaania että fluoropyramidiiniä. bevasitsumabiä ja EGFR-vasta-aineita käytettiin harvoin. 	?
AVF0780	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + Roswell-Park Roswell-Park 	<ul style="list-style-type: none"> Ei raportoitu. 66% potilaista sai bevasitsumabi monoterapiaa. 	?
AVF2192	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + Roswell-Park Lume + Roswell-Park 	Molemmissa tutkimushaaroissa: <ul style="list-style-type: none"> n. 50% potilaista sai 2. linjan hoidon. Vain Bevasitsumabi-tutkimusryhmän potilailla oli mahdollisuus saada bevasitsumabiä 2. linjan hoitona. Lume-ryhmän potilaista suurempi osa hoidettiin irinotekaaniin tai oksaliplatiinilla kuin Bevasitsumabi-ryhmän potilaista. 	-
N016966	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 XELOX/FOLFOX4 	<ul style="list-style-type: none"> 46% potilaista sai 2. linjan hoidon (IRI 34%, FU 23%, kapesitabiini 8%, setuksimabi 9%, bevasitsumabi 3%) 53% potilaista sai 2. linjan hoidon (IRI 42%, FU 31%, kapesitabiini 7%, setuksimabi 12%, bevasitsumabi 5%) 	+
E3200	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + FOLFOX4 FOLFOX4 	Ei raportoitu.	?
ML18147	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + Solunsalpaajahoito Solunsalpaajahoito 	<ul style="list-style-type: none"> 69% potilaista sai vähintään 2. linjan hoidon (bev 11%, EGFR 39%) 68% potilaista sai vähintään 2. linjan hoidon (bev 12%, EGFR 41%) 	+

= 'Harha epätodennäköinen', = 'Harha todennäköinen', = 'Harhan todennäköisyys epäselvä'.

5.9.1 Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan arvio bevasitsumabihoidon vaikutuksista elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksiin on kohtalaisen luotettava. Sen sijaan on mahdollista, että kokonaiselossaoloaika ja elämänlaatua koskevien tulosten validitettiin liittyvät merkittäviä rajoituksia. Merkittävimpiä mahdollisia harhan lähteitä ovat seuraavat:

- Puutteet **henkilökunnan, potilaiden ja tulostamituksen sokkoutamisessa** eivät todennäköisesti vääristä kokonaiselossaoloaikaan liittyviä tuloksia. Sen sijaan on hyvin mahdollista, että henkilökunnan ja potilaiden sokkoutamiseen liittyvät puutteet vaikuttavat potilaiden raportointiin tulostamitukseen (kuten terveyteen liittyvä elämänlaatu) ja haittojen raportointiin. Puutteet tulostamituksen sokkoutamisessa voivat vaikuttaa myös niihin lopputuloksiin, joiden arviointi perustuu kasvaimen koon arviointiin (taudin etenemistä edeltävä elossaoloaika ja vasteosuus).
- Arviointiryhmän näkemyksen mukaan jatkohoidot vaikuttavat arvioon kokonaiselossaoloajasta. Jatkohoidosten vaikutusten suuruutta ei voida arvioida luotettavasti.

5.10 Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus suomalaisiin potilaisiin ja hoitokäytäntöihin?

Sovellettavuuden arvioinnilla tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaikutuksia, kun bevasitsumabihoitoa käytetään metastasoitunutta paksu- ja peräsuolisyyöpää sairastaville potilaille Suomessa.

Arviointiin mukaan otettujen tutkimusten väestöjä ja tutkimuksissa käytettyjä hoitoja on kuvattu **taulukkoissa 19 ja 20**. Pääsääntöisesti vaikuttaa siltä, että tutkimusväestö on parempi-kuntoista kuin hoidon kohteena oleva väestö Suomessa. Toisen linjan hoitoa koskevissa tutkimuksissa tutkimusväestö on lisäksi nuorempaa kuin väestö keskimäärin. Vastaava tutkimusväestön valikoituminen on tyypillisesti lähes kaikkien syöpälääketutkimusten ongelma.

Taulukko 19. *Tutkimusväestön ominaispiirteet, jotka saattavat rajoittaa tutkimusten tulosten sovellettavuutta.*

Tutkimus	Tutkimushaarat	Ikä mediaani (vaihteluväli)	ECOG≥2 %	>1 metastaat- tinen elin %
Ensilinja				
AVF2107g	• Bevasitsumabi + mIFL • Lume + mIFL	60 ¹ (ei raportoitu) 59 ¹ (ei raportoitu)	<1 <1	63 61
ARTIST	• Bevasitsumabi + mIFL • mIFL	53 (23-77) 50 (22-72)	0 0	58 64
Stathopolous 2010	• Bevasitsumabi + IRI + FU + LV • IRI + FU + LV	67 (45-82) ² 62 (30-87) ²	25 ³ 28 ³	38 42
AVEX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m ² • Kapesitabiini 1g/m ²	76 (70-87) ⁴ 77 (70-87) ⁴	7 9	14 17
MAX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m ² • Kapesitabiini 1,25g/m ²	67 (37-86) 69 (37-86)	8 4	Ei raportoitu
AVF0780	• Bevasitsumabi (5mg) + Roswell-Park • Bevasitsumabi (10mg) + Roswell-Park • Roswell-Park	Ei raportoitu	0 3 0	43 48 36
AVF2192	• Bevasitsumabi + Roswell-Park • Roswell-Park	71 ¹ (ei raportoitu) 71 ¹ (ei raportoitu)	8 6	62 70
N016966	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 • XELOX/FOLFOX4	60 (18-86) 60 (18-83)	<1 0	60 58
Toinen linja				
E3200	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 • XELOX/FOLFOX4	62 (21-85) 61 (25-84)	4 6	Ei raportoitu
ML18147	• Bevasitsumabi + solunsalpaajahoito • Solunsalpaajahoito	63 (27-84) 63 (21-84)	5 5	64 61
¹ Keskiarvo ² Vaihteluväli ³ PS(WHO) ⁴ IQR				

Taulukko 20. Arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoidojen ominaispiirteet, jotka saattavat rajoittaa tutkimusten tulosten sovellettavuutta.

Tutkimus	Tutkimushaarat	Hoidon kesto	Sytostaattirunko	Bevasitsumabin annostus
Ensilinja				
AVF2107g	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mFL Lume + mFL 	<ul style="list-style-type: none"> 40 viikkoa 28 viikkoa 	Irinotekaani 125 mg/m ² FU 500 mg/m ² leukovoriini 20 mg/m ² kerran viikossa 4 viikon ajan (6 viikon sykli)	2,5mg/kg/viikko (2 viikon sykli)
ARTIST	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + mFL mFL 	<ul style="list-style-type: none"> 4,7 sykliä 2,2 sykliä 	Kuten yllä.	2,5mg/kg/viikko (2 viikon sykli)
Stathopoulos 2010	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + IRI + FU + LV IRI + FU + LV 	Hoidon suunniteltu kesto 8 sykliä (=24 viikkoa)	Irinotekaani 135 mg/m ² FU 500 mg/m ² leukovoriini 200 mg/m ² syklin 1. päivänä (3 viikon sykli)	2,5mg/kg/viikko (3 viikon sykli)
AVEX	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m² Kapesitabiini 1g/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 6 sykliä 4 sykliä 	Kapesitabiini 1000 mg/m ² 2 kertaa vrk 2 viikon ajan (3 viikon sykli)	2,5mg/kg/viikko (3 viikon sykli)
MAX	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m² Kapesitabiini 1,25g/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 10 sykliä 8 sykliä 	Kapesitabiini 1250 mg/m ² 2 kertaa vrk 2 viikon ajan (3 viikon sykli) (1000mg annos 66-67% potilaista)	2,5mg/kg/viikko (3 viikon sykli)
AVF0780	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi (10mg) + Roswell-Park Bevasitsumabi (5mg) + Roswell-Park Roswell-Park 	Ei raportoitu	FU 500 mg/m ² leukovoriini 500 mg/m ² kerran viikossa 6 viikon ajan (8 viikon sykli)	2,5 tai 5mg/kg/viikko (2 viikon sykli)
AVF2192	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + Roswell-Park Lume + Roswell-Park 	<ul style="list-style-type: none"> 31 viikkoa 23 viikkoa 	FU 500 mg/m ² leukovoriini 500 mg/m ² kerran viikossa 6 viikon ajan (8 viikon sykli)	2,5mg/kg/viikko (2 viikon sykli)
N016966	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 XELOX/FOLFOX4 	<ul style="list-style-type: none"> 27 viikkoa 25 viikkoa 	<p>XELOX kapesitabiini 1000 mg/m² 2 kertaa vrk 2 viikon ajan, oksaliplatiini 130 mg/m² syklin 1. päivänä (3 viikon sykli)</p> <p>FOLFOX4 FU 400 mg/m² syklin 1. päivä ja 600 mg/m² syklin 2. päivänä, leukovoriini 200 mg/m² syklin 1. ja 2. päivänä, oksaliplatiini 85 mg/m² syklin 1. päivänä (2 viikon sykli)</p>	2,5 mg/kg/viikko (2 tai 3 viikon sykli)
Toinen linja				
E3200	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4 XELOX/FOLFOX4 	<ul style="list-style-type: none"> 10 sykliä 7 sykliä 	Kuten yllä.	5 mg/kg/viikko
ML18147	<ul style="list-style-type: none"> Bevasitsumabi + solunsalpaajahoito Solunsalpaajahoito 	<ul style="list-style-type: none"> 4,2 kuu-kautta 3,2 kuu-kautta 	<p>sFOLFIRI: 16% potilaista LV5FU2 CPT11: 7% FOLFOX4: 9% sFOLFOX4: 9% FOLFOX6: 16% FUFOX: 6% XELIRI: 12% XELOX: 14% Muu: 12%</p> <p>sFOLFIRI: 14% potilaista LV5FU2 CPT11: 7% FOLFOX4: 9% sFOLFOX4: 9% FOLFOX6: 13% FUFOX: 9% XELIRI: 12% XELOX: 11% Muu: 16%</p>	2,5 mg/kg/viikko

5.10.1 Arviointiryhmän kommentit

Taudin etenemisen määrittelyssä käytetään samoja kriteereitä kuin tutkimuksissa, mutta kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan kriteerien tulkinta käytännön elämässä vaihtelee. Tämä rajoittaa taudin etenemiseen liittyvien tulosten sovellettavuutta käytännössä.

5.11 Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten näytönsaste?

Näytön asteella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavana näyttöön perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista pidetään. Näytön astetta arvioitiin GRADE-kriteerein.

Taulukko 21. Yhteenveto näytön asteesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä jaoteltuna lopputulosten mukaan

Lopputulos	Tulokset		Näytön asteen arviointi					
	Vaikutus	Näytön aste	Tutkimustyyppi ¹	Validiteetti ²	Tulosten yhteneväisyys ²	Sovellettavuus ²	Tulosten tarkkuus ²	Julkaisuharha ³
Kokonaiselossaoloaika	1,4–5,3 kk	Matala	Satunnaistettu koe	Merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	1,4–4,4 kk	Kohtalainen	Satunnaistettu koe	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Vasteisuus	2–18%	Matala	Satunnaistettu koe	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Elämänlaatu	Ei vaikutusta	Erittäin matala	Satunnaistettu koe	Erittäin merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen

¹ Satunnaistettu koe, havaintotutkimus.
² Ei merkittäviä rajoituksia, merkittäviä rajoituksia, erittäin merkittäviä rajoituksia.
³ Ei todennäköinen, todennäköinen, erittäin todennäköinen.

5.11.1 Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan seuraavat puutteet tutkimuksissa laskivat näytön astetta:

- **Validiteettiin** liittyy rajoituksia, joita on käsitelty alaluvussa 5.9. Kokonaiselossaoloaika koskevien tulosten validiteettiin vaikuttavat jatkohoidot. Jatkohoitoihin liittyvän vaikutuksen suuruutta ja niistä aiheutuvaa sekoittuneisuutta ei voida arvioida luotettavasti.
- Sovellettavuuden rajoitukset liittyvät solunsalpaajarungon ja hoidon keston vaihteluihin sekä tutkimusväestön valikoitumiseen. **Vasteiden ilmaantuvuusosuudet** vaihtelevat merkittävästi tutkimusten välillä. Tälle voi olla useita syitä, kuten erot solunsalpaajahoidoissa sekä potilasjoukossa. Elämänlaatuvaikutusten arvioinnissa on käytetty useita **erilaisia elämänlaatumittareita**. Tämä vaikeuttaa tutkimustulosten vertailua ja tulkitsemista.
- Näytön asteen arviointi GRADE-kriteerein johtaa usein matalahkoon luokitukseen näytön asteesta. Näytön astetta laskevat tekijät, kuten mahdollisuus vaihtaa hoitoa taudin edettyä (ja siitä seuraava jatkohoidoista johtuva sekoittuneisuus esimerkiksi kokonaiskuoleisuutta arvioitaessa), ovat kuitenkin tyypillisiä syöpälääketutkimuksille ja eettisistä syistä myös välttämättömiä.

6 TURVALLISUUS

6.1 Minkälaisia haittoja bevasitsumabin käyttö voi aiheuttaa potilaille?

Bevasitsumabin yleisiä haittoja ovat korkea verenpaine, proteinuria, haavanparanemishäiriöt sekä vakavimpina haittoina suolen puhkeaminen, verenvuodot ja valtimotukokset (**taulukko 22**). Valmisteyhteenvedossa on luettelo kaikista bevasitsumabihoitoon liittyvistä haitoista, mukaan lukien ei vaikeaksi luokitellut haitat.

Taulukko 22. Luettelo bevasitsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon hyvin yleisistä ja yleisistä haitoista.

Hyvin yleiset vakavat (aste 3–5) haitat
Korkea verenpaine
Ongelma haavan paranemisessa leikkauksen jälkeen
Perifeerinen sensorinen neuropatia
Leukopenia, tromposytopenia, neutropenia tai kuumeinen neutropenia
Voimattomuus ja uupumus
Ripuli, pahoinvointi ja oksentelu
Yleiset vakavat (aste 3–5) haitat
Suolen puhkeaminen
Verenvuoto
Valtimotukos (aivoverenkiertohäiriö, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkierron häiriö tai muu valtimotukos)
Fisteli
Sepsis, paikallinen märkäpesäke tai muu tulehdus
Anemia
Kuivuminen
Uneliaisuus, pyörtyminen, päänsärky
Sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriö
Syvä laskimotukos
Lihasteikkous, lihaskipu, nivelkipu
Valkuaisvirtsaus
Virtsatietulehdus
Käsi-jalkaoireyhtymä
Suoli- tai suolistotukos, vatsakipu, ruoansulatuskanavan häiriö
Suutulehdus, limakalvotulehdus
Keuhkoveritulppa, hengenahdistus, hypoksia, nenäverenvuoto
Allerginen reaktio
Haittavaikutusten yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$).
Haittavaikutusten vaikeusaste: lievä (aste 1); kohtalainen (aste 2); vaikea (aste 3); elämää uhkaava (aste 4); kuoleman aiheuttava haitta (aste 5).
Lähde: Valmisteyhteenvedo. www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku

6.2 Ovatko bevasitsumabin haitat riipuvaisia käytetystä annoksesta?

Kohonneen verenpaineen ja valkuaisvirtsaisuuden esiintyminen bevasitsumabihoidon aikana riippuu todennäköisesti annoksesta (Avastin[®], valmisteyhteenveto).

6.3 Mikä on bevasitsumabin haittojen alkamisajankohta?

Arviointiryhmän tiedossa ei ole kattavaa selvitystä eri haittojen alkamisajankohdasta.

6.4 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia bevasitsumabin haittoille?

Varovaisuutta tulisi noudattaa seuraavissa potilasryhmissä (Avastin[®], valmisteyhteenveto):

- Potilaat, joilla on tulehdus vatsaontelossa. Tulehdus voi olla vaaratekijä ruoansulatuskanavan perforaatioille.
- Potilaat, joille on tehty suuri leikkaus. Koska bevasitsumabi saattaa hidastaa haavojen paranemista, hoito tulisi aloittaa vasta neljän viikon kuluttua suuresta leikkauksesta tai kun leikkaushaava on parantunut täysin.
- Potilaat, joilla on kohonnut verenpaine. Koska bevasitsumabi voi kohottaa verenpainetta, tulee potilaan verenpaine saada riittävästi hallintaan ennen hoidon aloittamista. Aiempi kohonnut verenpaine voi myös lisätä proteinurian vaaraa.
- Diabeetikoilla, potilailla joilla on todettu aiempi valtimotukos sekä yli 65-vuotiailla. Näillä ryhmillä on todettu lisääntynyt vaara valtimotukoksien ilmaantumiseen bevasitsumabihoidon aikana.

6.4.1 Arviointiryhmän kommentit

Bevasitsumabia käytetään usein sellaisissakin rinta-, keuhko- ja peräsuolisyöpäpotilasryhmissä, joita ei ole tutkittu kliinisissä hoitokokeissa: rekisteritutkimuksen perusteella noin 35 prosentilla käyttäjistä sairasti tai oli sairastanut hoidon alkasessa tautia, jonka riskiä bevasitsumabihoito lisää (vaikea sydänsairaus, tromboosi, verenvuoto, aivohalvaus tai veriyskähoidon aloitusta edeltävän 12 kuukauden aikana) (Hershman 2013). Ei ole tietoa, miten suuri kyseinen ristiriita on suomalaisilla potilailla.

6.5 Liittyykö bevasitsumabin käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?

Bevasitsumabihoitoa kuten muitakin humanisoiduilla monoklonaalisilla vasta-aineilla sisältäväähoitoa saavilla potilailla saattaa olla suurentunut vaara saada infuusioon liittyviä tai yliherkkyysoireita (Avastin[®], valmisteyhteenveto).

6.6 Onko bevasitsumabilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?

Bevasitsumabia ei pidä käyttää yhdessä EGFR-vasta-aineiden kanssa. EGFR-vasta-aineiden lisääminen bevasitsumabihoitoon näyttää vähentävän bevasitsumabihoidon hyötyjä ja lisäävän toksisuutta pelkkää bevasitsumabihoitoa saaviin potilaisiin verrattuna (Hecht ym. 2009, Tol ym. 2009).

6.7 Millainen on bevasitsumabin turvallisuus verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?

Taulukossa 23 on esitetty vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuusosuuksia niissä tutkimuksissa, jotka on otettu mukaan kliininen vaikuttavuus -osa-alueeseen.

- Käytännössä kaikki potilaat, jotka saavat metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon solunsalpaajia tai biologisia lääkkeitä, saavat haittoja.

- Vakavan tai henkeä uhkaavan haitan sai 60–85 prosenttia potilaista, jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Vastaavasti setuksimabia saaneista 71 prosenttia, panitumumabia saaneista 91 prosenttia tai pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneista 44–74 prosenttia sai vakavan tai henkeä uhkaavan haitan.
- Hoito keskeytyi haitan vuoksi 7–30 prosentilla bevasitsumabihoitoa, 15 prosentilla setuksimabia, 24 prosentilla panitumumabia ja 8–24 prosentilla pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista.
- Bevasitsumabin, setuksimabin ja panitumumabin haittaprofiileissa on eroja. Bevasitsumabihoitossa korostuu erityisesti hypertonia, setuksimabi- ja panitumumabihoitossa iho-oireet. Haittaprofiileissa on myös muita eroja, jotka saattavat vaikuttaa hoidon valintaan.

Taulukko 23. Vakavien haittojen esiintyminen ja hoidon keskeytyminen haittojen vuoksi.

Tutkimus	Tutkimushaara	Haitta, aste 3-5 ¹ (% potilaista)	Hoidon keskeytyminen haitan vuoksi (% potilaista)
AVF2107g	• Bevasitsumabi + mIFL	85	7
	• Lume + mIFL	74	8
ARTIST	• Bevasitsumabi + mIFL	69	10
	• mIFL	61	19
Stathopoulos 2010	• Bevasitsumabi + IRI + FU + LV • IRI + FU + LV	-	-
AVEX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1g/m ²	60	25
	• Kapesitabiini 1g/m ²	44	15
MAX	• Bevasitsumabi + kapesitabiini 1,25g/m ² • Kapesitabiini 1,25g/m ²	-	-
AVF0780	• Bevasitsumabi 5mg + Roswell-Park	74	-
	• Bevasitsumabi 10mg + Roswell-Park	78	
	• Roswell-Park	54	
AVF2192	• Bevasitsumabi + Roswell-Park	87	10
	• Lume + Roswell-Park	71	12
N016966	• Bevasitsumabi + XELOX/FOLFOX4	80	30
	• Lume + XELOX/FOLFOX4	75	21
E3200	• Bevasitsumabi + FOLFOX4	75	23
	• FOLFOX4	61	24
ML18147	• Bevasitsumabi + solunsalpaajahoido	64	-
	• Solunsalpaajahoido	57	
FIRE-3	• Setuksimabi + FOLFIRI	71	15
	• Bevasitsumabi + FOLFIRI	64	11
PEAK	• Panitumumabi + mFOLFOX6	91	24
	• Bevasitsumabi + mFOLFOX6	83	29

¹Haittavaikutusten vaikeusaste: lievä (aste 1); kohtalainen (aste 2); vaikea (aste 3); henkeä uhkaava (aste 4); kuoleman aiheuttava haitta (aste 5).

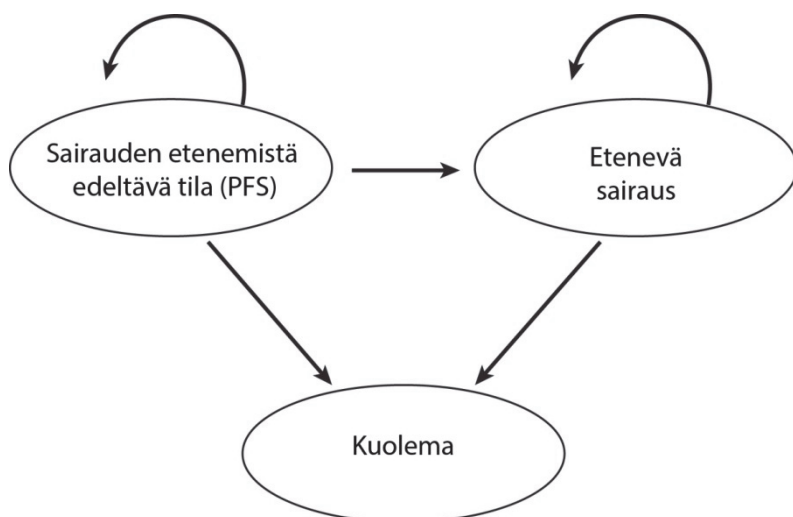
7 TALOUDELLINEN ARVIOINTI: BEVASITSUMABI JA FOLFIRI VERRATTUNA FOLFIRIIN

Bevasitsumabihoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui bevasitsumabin myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin. Materiaaliin sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset herkkyyssanalyysineen. Lisäksi materiaaliin sisältyi kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyn mallin tietotekninen sovellus.

Tässä osa-alueessa on esitetty lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamassa materiaalissa käytetyt menetelmät sekä tulokset. Arviointiryhmän menetelmiin ja tuloksiin liittyvät kommentit ja kritiikki sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset ovat esitetty kunkin osuuden jälkeen.

Menetelmät

Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettiin "area under curve" -tyyppistä mallia. Malliin sisältyi kolme vaihtoehtoista terveydentilaa: sairauden etenemistä edeltävä tila, etenevä sairaus (tila, jolloin tauti on edennyt) ja kuolema. Mallin rakenne on esitetty **kuviossa 1**.



Kuvio 1. Kuvaus mallista.

Mallissa yhden syklin pituus oli yksi kuukausi ja aikahorisontti 8 vuotta. Diskonttokorkona oli 3 %. Mallinnuksessa näkökulmana oli maksajan näkökulma. Kustannusten laskennassa ei huomioitu tuottavuus- tai matkakustannuksia.

Perusanalyysissa vertailtiin bevasitsumabin ja FOLFIRI:n yhdistelmää FOLFIRI:in. Hoitovai-
kutuksiin (vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja kokonaiselossaoloaika) liit-
tyvät estimaatit johdettiin AVF2107-tutkimuksen (Hurwitz ym. 2004) sekä BICC-C-
tutkimuksen (Fuchs ym. 2007, 2008) tuloksista. Vaikutusten ekstrapolointi toteutettiin Wei-
bull-funktiolla.

Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan toimittama malli oli rakenteeltaan ja toiminnaltaan tarkoituksenmukainen ja hyödynnettävissä arvioissa bevasitsumabin kustannusvaikuttavuudesta paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa.

Myyntiluvan haltijan valitseman lähestymistavan keskeiset rajoitteet liittyvät vertailuhoidon valintaan ja terveysvaikutusten ekstrapoloinnissa tehtyihin valintoihin, esimerkiksi epäsuorasti johdettuun vaarasuhteen estimaattiin, jolla on oleellinen vaikutus elinaikaa ja kustannusvaikuttavuutta koskeviin tuloksiin. Rajoitteita on tarkasteltu lähemmin tulosten esittämisen yhteydessä.

Tulokset

7.1 Onko bevasitsumabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa arvioitu aiemmin?

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointia haettiin Ison-Britannian (NICE), Kanadan (CADTH), Ruotsin (TLV) ja Saksan (IQWiG) arviointiyrityksien julkaisuista. Haussa löydettiin vain kaksi tämän arvioinnin kannalta merkittävistä arviointiraporttia, jotka molemmat olivat NICE:n tuottamia:

- Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE (2010).
- Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. NICE (2012).

7.1.1 Arviointiryhmän kommentit

Isossa-Britanniassa julkishallinnon rahoittama terveysteknologioiden arviointia tuottava taho (NICE) on arvioinut bevasitsumabin hoidollisia vaikutuksia ja kustannusvaikuttavuutta yhdistettynä oksaliplatiinipohjaiseen solunsalpaajahoidoon. Arviointi ei päätynyt suosittelemaan bevasitsumabin käyttöä. Perusteluina mainitaan, että hoidon hyödyt eivät ole riittäviä hoidon kustannuksiin nähden.

Sama taho arvioi bevasitsumabin, setuksimabin ja panitumumabin kustannusvaikuttavuutta toisen linjan hoitona. Arvioinnissa ei päädytty suosittelemaan näitä hoitoja paksu- ja peräsuolisyyövän toisen linjan hoitoina. Tässä arvioinnissa ei kuitenkaan huomioitu potilaiden RAS-statusta.

7.2 Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Mallinnuksessa hoitoon liittyvien kustannusten laskennassa huomioitiin **taulukossa 24** luetellut kustannustekijät mainituilla hinnoilla. Lääkkeiden hinnat ovat suomalaisia tukkumyyntihintoja (1/2014). Muut hinnat perustuivat suomalaisen terveydenhuollon yksikkökustannuksiin ja asiantuntija-arvioihin.

7.2.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä vertailtavien lääkkeiden hankintakustannuksina käytettiin tukkuhintoja. Mahdollisia sairaala-alennuksia ei huomioitu. Tuottavuuskustannuksia ei huomioitu. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan valinnat ovat perusteltuja.

Muiden kustannusten osuus perustuu pitkälti asiantuntija-arvioon, ja tämän kustannuserän laskentatapaa ei pystytty selvityksen tietojen perusteella toistamaan. Muiden kustannusten suuruuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Kyseinen kustannuserä on merkittävä tekijä kokonaiskustannusten muodostumisessa ja siten arvioissa inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta.

Taulukossa 24 eriteltyjä lääkekustannuksia kertyi mallissa vain taudin etenemistä edeltävällä ajalla. Oletuksen mukaan bevasitsumabia käytettiin noin 70 % ajasta ennen taudin etenemistä. Tähän liittyvää epävarmuutta on tarkasteltu herkkyysanalyysissä.

Taudin etenemisen jälkeen hoidon kokonaiskustannuksiksi oletettiin 2317 €/kk. Arvioon liittyy epävarmuutta, jota on tarkasteltu lähemmin kohdassa 7.6.

Taulukko 24. Perusanalyysin lääkekustannukset ja muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset kuukauden aikana.

Valmiste	€/kk	Selite
Lääkekustannukset		
Bevasitsumabi	3038,50	Injektiopullon arvonlisäveroton tukkuhinta on 1397,59 € (25mg/ml x16ml). 14 päivän aikana oletetaan kulu- van yksi 400 mg bevasitsumabia sisältävä injektiopul- lo.
Solunsalpaajahoito	88,89	IFL/FOLFIRI-hoidon lääkekustannukset.
Annostelukustannukset		
Solunsalpaajahoito	1198	Yhden antokerran kustannus on yhteensä 413 €. Lää- kärikäynnin hinnaksi oletettiin 299 € [‡] , jonka lisäksi yh- den annostelukerran kustannuksiin lasketaan muun henkilökunnan kustannukset, laboratoriokokeet ja in- fuusion antamiseen liittyvät kustannukset, yhteensä 114 €.
Bevasitsumabi	38	Lisäkustannus, joka syntyy kun bevasitsumabi annos- tellaan kemoterapian yhteydessä.
Haittojen hoitoon liittyvät kustannukset		Haittojen ilmaantuvuusosuus perustui AVF2107- tutkimukseen. Haittojen hoidon kustannukset perustui- vat asiantuntija-arvioihin ja Suomalaisen terveyden- huollon yksikkökustannuksiin [‡] .
Muut kustannukset		
Ennen taudin etenemistä	1222	Arvio käsittää muut hoidon kustannukset lääke- ja an- nostelukustannuksia lukuun ottamatta. ¥
Taudin etenemisen jälkeen	2317	Arvio sisältää muut hoitokulut ja toisen linjan lääkehoidon kustannukset.

[‡]Kapiainen ym. 2013 ja asiantuntija-arvio; ¥ HUS EcoMed database ja asiantuntija-arvio.

7.3 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä bevasitsumabi + FOLFIRI -hoidon keskimääräiset kokonaiskustannukset olivat noin 98 000 € ja FOLFIRI-hoidon vastaavat kustannukset noin 43 000 € (**taulukko 25**). Kummassakin hoitohaarassa hieman yli puolet hoidon keskimääräisistä kokonaiskustannuksista syntyy ajalla ennen taudin etenemistä. Taudin etenemisen jälkeiset yksikkökustannukset olivat samat kummassakin hoitoryhmässä, joten ero kustannuksissa tällä ajanjaksolla johtuu pidemmästä elossaoloajasta bevasitsumabiryhmässä.

7.3.1 Arviointiryhmän kommentit

Sairaaloille lääkkeen hankintahinnasta myönnettävät mahdolliset alennukset laskisivat bevasitsumabista kertyviä kustannuksia vastaavassa suhteessa, ja tämän seurauksena hoidon kokonaiskustannuksia. Esimerkiksi 10 %:n alennus bevasitsumabista pienentäisi inkrementaalisia kokonaiskustannuksia noin 2 500 €:lla.

Taulukko 25. Mallin tuottamat elossaoloaikaiset kokonaiskustannukset vertailtavilla hoidoilla.

Kustannuslaji (€)	Bevasitsumbi + FOLFIRI	FOLFIRI	Inkrementaalinen kustannus
Keskimääräiset kokonaiskustannukset ennen taudin etenemistä			
Bevasitsumabi	25 431	0	25 431
Bevasitsumabin annostelukustannukset	317	0	317
Solunsalpaajahoidon lääkekustannukset	747	686	62
Kemoterapian annostelukustannukset	10 021	9 197	825
Keskimääräiset muut kustannukset ennen taudin etenemistä (ei sisällä lääkekustannuksia)	14 477	13 107	1 370
Yhteensä	51 922	23 689	28 233
Keskimääräiset kokonaiskustannukset taudin etenemisen jälkeen			
Yhteensä	45 914	19 259	26 655
Keskimääräiset haittojen hoidon kustannukset			
Yhteensä	927	698	229
Keskimääräiset kokonaiskustannukset			
Yhteensä	97 835	42 948	54 888

7.4 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittaman perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 26**. Päätös-analyttiseen malliin perustuvan arvion mukaan bevasitsumabi- ja FOLFIRI-hoitoa saavien potilaiden elossaoloajan odote on keskimäärin 2,6 vuotta ja pelkkää FOLFIRI-hoitoa saavien potilaiden elossaoloajan odote on 1,6 vuotta. Vastaavat laatu-painotetut elossaoloajan odotteet ovat 2,1 ja 1,3 laatu-painotettua elinvuotta.

Taulukko 26. Mallinnukseen perustuva arvio keskimääräisistä elinvuosista ja laatu-painotetuista elinvuosista vertailtavilla hoidoilla.

Lopputulokset	Bevasitsumbi + FOLFIRI	FOLFIRI	Erotus
Elinvuodet			
Elosaoloaika ennen taudin etenemistä, vuotta	0,987	0,894	0,093
Elosaoloaika taudin etenemisen jälkeen, vuotta	1,652	0,693	0,959
Yhteensä	2,639	1,586	1,052
Laatupainotetut elinvuodet			
Laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä	0,849	0,769	0,080
Laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen	1,252	0,525	0,727
Yhteensä	2,101	1,294	0,807

7.4.1 Arviointiryhmän kommentit

Bevasitsumabi-hoidossa elinvuodet kertyvät mallinnuksessa pääosin (yli 60 %) taudin etenemisen jälkeisellä ajalla, jolloin hoito voi vaihdella ja suuri osa potilaista on lopettanut bevasitsumabin käytön. Ajassa ennen taudin etenemistä erot hoitoryhmien välillä ovat huomattavat.

tavan pienet (erotus noin 1 kk). Taudin etenemisen jälkeisellä ajalla ero on noin 1 vuosi. On epäselvää, mikä osa elossaoloajan lisääntymisestä taudin etenemisen jälkeen johtuu todellisuudessa bevasitsumabista.

Mallin tuottama arvio bevasitsumabihoidon tuomasta lisäelinajasta pelkkään solunsalpaaja-hoitoon verrattuna on huomattavasti suurempi kuin missään tutkimuksessa on toistaiseksi havaittu. Näin ollen mallin tuottama tulos bevasitsumabihoidolla saavutetusta lisäelinajasta on todennäköisesti yliarvio. Toisaalta tutkimuksissa havaittuja elinajan mediaaneja ei voi suoraan verrata mallin tuottamaan tulokseen elinajasta.

7.5 Mikä on bevasitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikutavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä mallin tuottama inkrementaalinen kustannusvaikutavuussuhde bevasitsumabi + FOLFIRI -hoidolle FOLFIRI-hoitoon verrattuna oli 52 164 € elinvuotta kohti tai 68 006 € laatu-painotettua elinvuotta kohti.

7.5.1 Arviointiryhmän kommentit

Lisäkustannuksista noin puolet syntyy taudin etenemisen jälkeisellä ajalla (**taulukko 25**) ja lisäterveysvaikutuksista (inkrementaaliset laatu-painotetut elinvuodet) noin 90 % syntyy tällä ajanjaksolla (**taulukko 26**). Taudin etenemisen jälkeinen ajanjakso arvio lisäkustannuksista ja -terveysvaikutuksista on huomattavasti epävarmempi ja enemmän oletuksiin perustuva kuin ajanjakso ennen taudin etenemistä. Erityisesti tästä johtuen arvioon kustannusvaikutavuudesta sisältyy epävarmuutta, jota on tarkastelu yksityiskohtaisemmin alaluvussa 7.6.

7.6 Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä esitettiin seitsemän erilaista yksisuuntaista herkkyyksianalyysiä (**kuvio 2**), sekä probabilistinen herkkyyksianalyysi (**kuvio 3**). Selvityksen mukaan eniten vaikutusta kustannusvaikutavuusanalyysin lopputulokseen on kokonaiselossaoloajalla, taudin etenemisen jälkeisillä hoitokustannuksilla ja hoidon kestolla ennen taudin etenemistä.

Muut epävarmuuden lähteet, joita selvityksessä tarkasteltiin, liittyivät arvioon elossaoloajasta ennen taudin etenemistä, diskonttokorosta, taudin etenemistä edeltävän tilan kustannuksista ja bevasitsumabihoitoon liittyvistä haitoista. Näiden merkitys mallissa oli selvityksen mukaan pieni ja niitä ei ole tässä käsitelty tarkemmin.

Kokonaiselossaoloaika

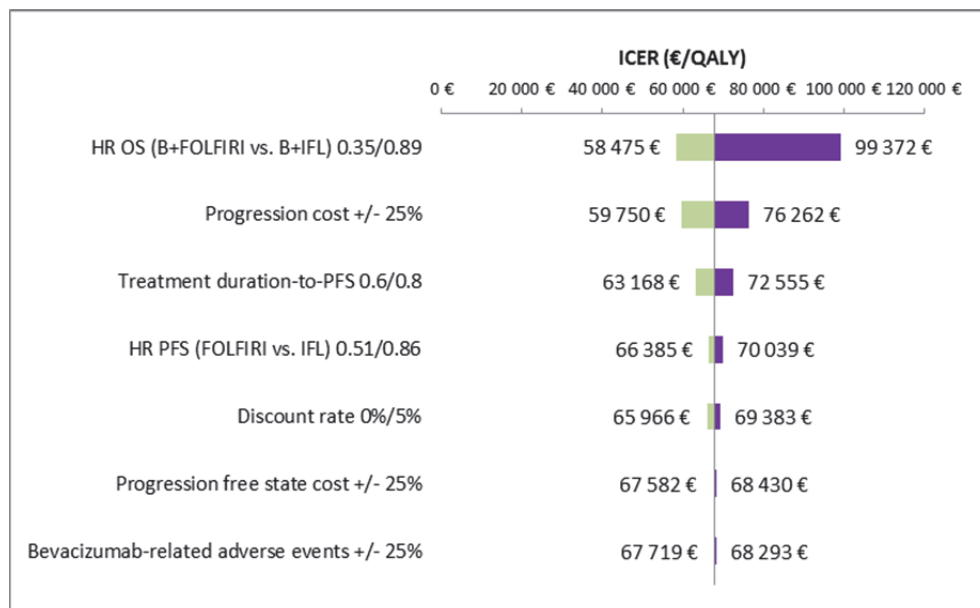
Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä perusanalyysin kokonaiselossaoloaika arvioitiin seuraavasti: AVF2107-tutkimuksen bevasitsumabi + IFL - ja IFL-hoitojen eloonjäämiskäyriin sovitettiin Weibull-funktio, jonka avulla tulokset ekstrapoloitiin mallin aikahorisonttia (8 vuotta) vastaavaksi. Nämä tulokset konvertoitiin bevasitsumabi + FOLFIRI - ja FOLFIRI-hoitoa vastaaviksi BICC-C-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaan liittyvän vaarasuhteen (HR) avulla siten, että Weibull-funktion lambda-parametri kerrottiin vaarasuhteen estimaatin käänteisluvulla. Lambda-parametrin kertominen tehtiin vain, mikäli vaarasuhteen estimaatti oli tilastollisesti merkitsevä. Kertoimena käytetty vaarasuhteen estimaatti oli merkittävin selvityksessä esitetty epävarmuuden lähde. Tätä testattiin kyseisen estimaatin 95 %:n luottamusvälin ylä- ja alarajan avulla. Luottamusvälin alarajalla inkrementaalinen kustannusvaikutavuussuhde oli noin 10 000 €/QALY pienempi ja ylärajalla noin 30 000 €/QALY suurempi kuin perusanalyysissä.

Kustannukset taudin etenemisen jälkeen

Toinen merkittävä taloudellisen arvioinnin epävarmuuden lähde oli myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan taudin etenemisen jälkeisen tilan jälkeisen tilan kustannukset. Selvityksessä tähän liittyvää epävarmuutta oli testattu vähentämällä tai lisäämällä näitä kustannuksia 25 % (ks. **taulukko 24**). Vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikutavuusteeseen oli noin ±8000 €/QALY.

Hoidon kesto ennen taudin etenemistä

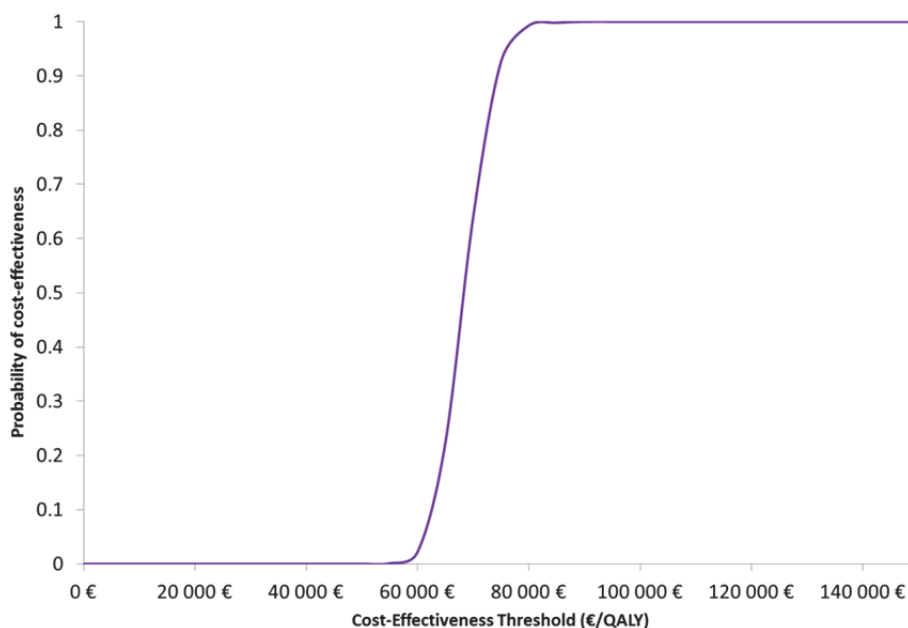
Arvio hoidon kestosta ennen taudin etenemistä perustui AVF2107-tutkimukseen. Arvio vaikuttaa lääkekustannusten kertymiseen mallissa. Herkkyysanalyysissä tutkittiin arvioon liittyvän epävarmuuden vaikutusta vaihtelemalla hoidon kestoja 60 %:n ja 80 %:n välillä ajasta ennen taudin etenemistä. Vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen oli noin ±5000 €/QALY.



Kuvio 2. Tornadokuvio yksisuuntaisten herkkyysanalyysien vaikutuksista kustannusvaikuttavuusanalyysiin tuloksiin (€/QALY).

Probabilistinen herkkyysanalyysi

Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä oli tehty probabilistinen herkkyysanalyysi, jonka tulokset oli esitetty kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyränä (**kuvio 3**). Kuviossa vaakakselilla on maksuhalukkuus ja pystyakselilla todennäköisyys, että hoito on kustannusvaikuttava hoitovaihtoehtoon verrattuna. Kuviosta ilmenee, että selvityksen mukaan kustannusvaikuttavuuteen sisältyy erittäin vähän parametripävarmuutta.



Kuvio 3. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä.

7.6.1 Arviointiryhmän kommentit

Kokonaiselossaoloaika

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen herkkyyssanalyysien perusteella arvio kokonaiselossaoloajasta oli merkittävin lopputulokseen vaikuttava tekijä. Arvioon kokonaiselossaoloajasta liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Arvio kokonaiselossaoloajasta arvioitaville lääkehoidoille (bevasitsumabi + FOLFIRI vs. FOLFIRI) oli johdettu laskennallisin menettelyin kahden tutkimuksen (AVF2107 ja BICC-C) tulosten perusteella. Menettely oli läpinäkyvästi raportoitu ja sen vaikutuksia oli jossain määrin pyritty arvioimaan.

Kokonaiselossaoloaikaan liittyvän arvion johtamisessa tehdyt oletukset ja valinnat vaikuttavat merkittävästi lopputulokseen. Kertoimen käyttö perustui siihen, oliko vaarasuhteen estimaatti tilastollisesti merkitsevä vai ei. Tällä valinnalla on myös huomattava vaikutus lopputulokseen. Tähän liittyvää epävarmuutta ei ollut erikseen käsitelty selvityksessä. Mikäli kaikkia eloonjäämiskäyriä (PFS ja OS) korjataan kertoimella, ICER on noin 12 000 €/QALY suurempi.

N016966-tutkimus olisi mahdollistanut bevasitsumabi + FOLFOX vs. FOLFOX -vertailun ja sen tulosten käytön. Kyseistä asiaa oli pohdittu selvityksessä, mutta tällaista vertailua ei selvityksessä esitetty. Kyseisen vertailun tulosten esittäminen olisi voi tuoda merkittävää lisäarvoa taloudelliseen arviointiin.

Kustannukset taudin etenemisen jälkeen

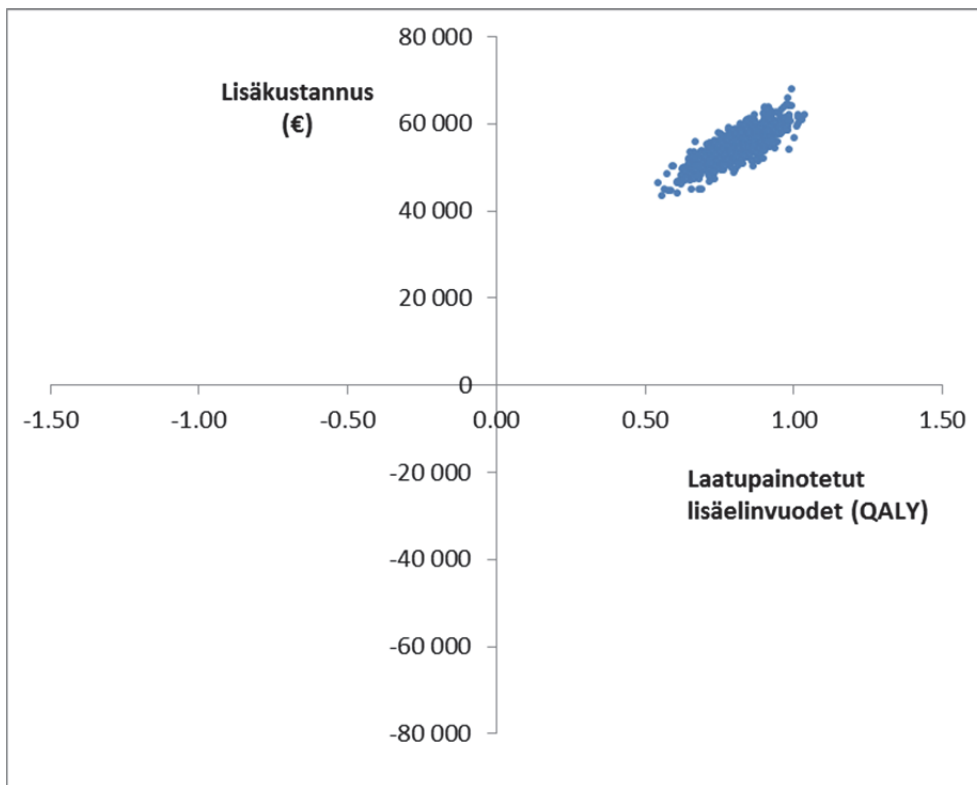
Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan arviolla hoidon kokonaiskustannuksista taudin etenemisen jälkeen (2317 €/kk) oli merkittävä vaikutus taloudellisen arvioinnin lopputulokseen. Arvio kustannuksista perustui aineiston ja asiantuntija-arvion yhdistelmään. Arviointiryhmä pitää mahdollisena, että kustannus voi vaihdella huomattavasti enemmän kuin herkkyyssanalyysin mukainen 25 %.

Hoidon kesto ennen taudin etenemistä

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä oletettiin, että hoitoa annettiin noin 70 % ajasta ennen taudin etenemistä. Mikäli oletetaan, että hoitoa annetaan koko taudin etenemistä edeltävä aika, ICER olisi noin 14 000 €/QALY suurempi.

Probabilistinen herkkyyssanalyysi

Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset on esitetty kustannusvaikuttavuustasolla (**kuvio 4**). Kyseisen kuvion sekä selvityksessä esitetyn kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrän (**kuvio 3**) perusteella vaikuttaa siltä, että mallissa ei ole huomioitu riittävästi kustannuksiin ja terveysvaikutuksiin liittyviä epävarmuuden lähteitä. Arviointiryhmä ei pidä uskottavana, että vaihtelua olisi todellisuudessa näin vähän. Esimerkiksi arvio taudin etenemisen jälkeisten kustannusten vaihtelusta voi olla huomattavasti suurempi, kuin selvityksessä käytetty vaihtelu probabilistisessa herkkyyssanalyysissä.



Kuvio 4. Probabilistisen herkkyyshanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasolla esitettynä. Kuvio on arviointiryhmän tuottama.

7.7 Onko bevasitsumabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?

7.7.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvanhaltijan toimittamassa selvityksessä ei tarkasteltu kustannusvaikuttavuutta erikseen eri potilasryhmissä.

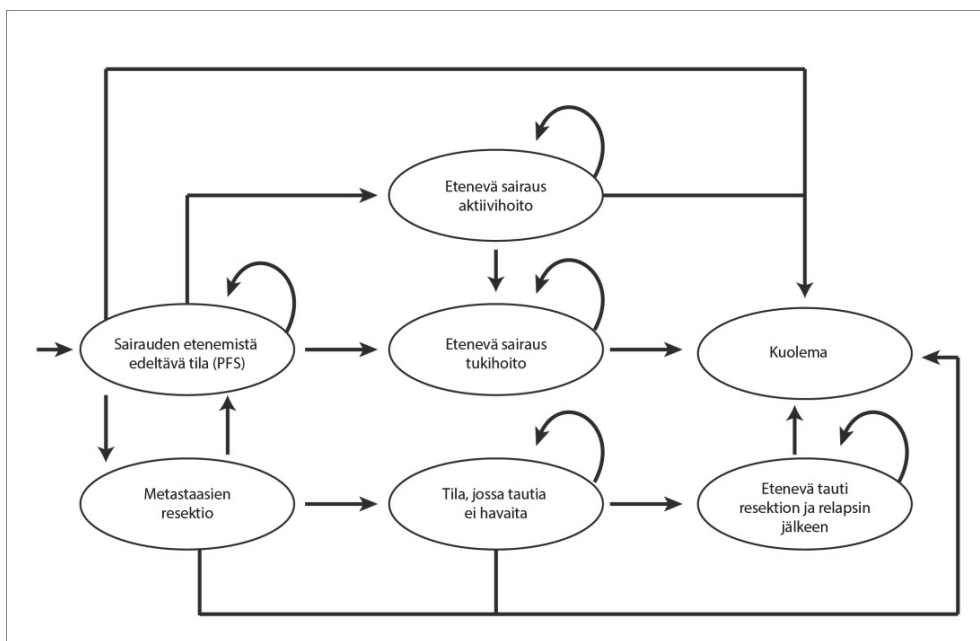
8 TALOUDELLINEN ARVIOINTI: PANITUMUMABI VERRATTUNA BEVASITSUMABIIN

Panitumumabihoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui panitumumabin myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin. Materiaaliin sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset herkkyyssanalyysineen. Lisäksi materiaaliin sisältyi kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyn mallin tietotekninen sovellus.

Tässä osa-alueessa on esitetty lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamassa materiaalissa käytetyt menetelmät sekä tulokset. Arviointiryhmän menetelmiin ja tuloksiin liittyvät kommentit sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset ovat esitetty kunkin osuuden jälkeen.

Menetelmät

Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettiin Markov-mallia. Malliin sisältyi seuraavat tilat: sairauden etenemistä edeltävä tila, etenevä sairaus tukihoitolla, etenevä sairaus aktiivihoidolla ja kuolema. Näiden lisäksi mallissa oli kolme resektioon liittyvää tilaa. Mallin rakenne on esitetty **kuviossa 5**.



Kuvio 5. Kuvaus mallista.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa yhden syklin pituus oli kaksi viikkoa ja aikahorisontti 20 vuotta. Diskonttokorkona oli 3 %. Mallinnuksessa näkökulmana oli maksajan näkökulma. Kustannusten laskennassa ei huomioitu tuottavuus- tai matkakustannuksia.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä vertailtiin panitumumabia ja bevasitsumabia mFOLFOX6:een yhdistettynä ensilijassa PEAK-tutkimuksen mukaisesti potilailla, joilla on villityypin RAS-genotyyppi. Hoitovaikutuksiin (vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja kokonaiselossaoloaika) liittyvät estimaatit johdettiin PEAK-tutkimuksen tulok-

sista (Schwarzberg 2014). Vaikutusten ekstrapolointi toteutettiin Weibull-funktiolla, joka informaatiokriteerien valossa oli tilastollisessa mielessä sopivin.

Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan valitsema lähestymistapa oli menettelyiltään tarkoituksenmukainen ja hyödynnettävissä arviossa panitumumabin kustannusvaikuttavuudesta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa. Lähestymistavan keskeiset rajoitteet liittyvät taustalla olevaan tutkimusnäyttöön.

Tulokset

8.1 Onko panitumumabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa bevasitsumabiin verrattuna arvioitu aiemmin?

8.1.1 Arviointiryhmän kommentit

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointia haettiin Ison-Britannian, Kanadan, Ruotsin ja Saksan arviointiyrityksiköiden julkaisuista. Haussa ei löydetty suoraan tähän arviointiin soveltuvaa julkishallinnon rahoittamaa julkaistua kustannusvaikuttavuusselvitystä, jossa potilaiden RAS-status olisi huomioitu.

8.2 Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallinnuksessa panitumumabi- ja bevasitsumabihoitojen kokonaiskustannuksia laskettaessa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi joukko muita toistuvia tai kertaluontoisia kustannuseriä (**taulukko 27**). Lääkkeiden hinnat ovat suomalaisia tukkumyyntihintoja. Muut hinnat perustuivat suomalaisen terveydenhuollon yksikkökustannuksiin ja asiantuntija-arvioihin.

Taulukko 27. Perusanalyysin lääkekustannukset ja muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset kahden viikon hoitajakson aikana. RAS-testaus ja resektio ovat kertaluontoisia kustannuksia.

Kustannuslaji	€/ 2vk	Selite
Lääkekustannukset		
Panitumumabi	2 125,85	Kahden viikon hoitajakson aikana kuluu keskimäärin 4,65 injektiopulloa (5 ml / 20 mg/ml), mikäli hävikkiä ei huomioida. Yhden injektiopullon arvonlisäveroton tukkuhinta on 457,00 €.
Bevasitsumabi	1 337,44	Kahden viikon hoitajakson aikana kuluu keskimäärin 3,83 injektiopulloa (4 ml / 25 mg/ml), mikäli hävikkiä ei huomioida. Yhden injektiopullon arvonlisäveroton tukkuhinta on 349,39 €.
Käyttöön liittyvät kustannukset		
Panitumumabi +mFOLFOX6	301,70	Arvio käyttöön liittyvistä kustannuksista kahden viikon hoitajakson aikana perustuu DRG-luokkaan 906O. Kemoterapialääkkeiden (FOLFOX) hankintakustannukset sisältyvät tähän arvioon.
Bevacizumabi +mFOLFOX6	301,70	
FOLFOX6	290,00	
RAS-testaus	1 256,00	Testin hinta 580€ (HYKS, KSSH (Pia Österlund). Vilityypin RAS 46,2 % testatuista [†]
Lääkärikäynnit /onkologi	128,33	Lääkärikäyntejä oletettiin olevan 12 viikon aikana seitsemän ja yhden lääkärikäynnin hinta on 110 € (KSSH hinnasto 2013).
Haittojen hoitoon liittyvät kustannukset		Haittojen esiintyvyys perustui PEAK-tutkimukseen. Haittojen hoitokustannukset perustuivat NordDRG-tilastoon
Resektion kustannukset		
Kertakustannus	16 825	NordDRG 2012, lukumäärillä painotettu keskiarvokustannus
Resektion jälkeiseen relapsiin liittyvät hoitokustannukset	1 753	Jatkohoitojen keskimääräinen kustannus kahden viikon hoitajakson aikana.
Tukihoidon kustannukset	283	Kahden viikon tukihoidon kustannus. KOSH pricelist 2013, Hila 01/2014 Kaipainen et al. 2014
Saattohoidon kustannus	3 162,28	Kustannusarvio koostuu kotisairaanhoidon, terveyskeskuksen vuodeosastohoidon tai hoitokodin kustannuksista.

[†]Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.

8.2.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä vertailtavien lääkkeiden hankintakustannuksina käytettiin tukkuhintoja. Mahdollisia sairaala-alennuksia ei huomioitu. Yksittäisistä kustannuseristä lääkekustannukset ovat suurin erä. Tuottavuuskustannuksia ei huomioitu. RAS-testauksen kustannusten laskennassa huomioitiin se, että vain osalla testin tulos on positiivinen. Kliinisten asiantuntijoiden mukaan kolmen kuukauden aikana lääkärikäyntejä on käytännössä useimmissa sairaaloissa todennäköisesti vähemmän kuin seitsemän. Asialla ei ole kuitenkaan kokonaiskustannusten kertymisen kannalta suurta merkitystä.

8.3 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Keskimääräiset odotetut kokonaiskustannukset panitumumabihoidossa olivat myyntiluvan haltijan toimittaman mallinnuksen mukaan noin 90 000 € ja bevasitsumabihoidossa noin 67 000 € (taulukko 28).

Taulukko 28. Mallin tuottamat elossaoloaikaiset kokonaiskustannukset vertailtavilla hoidoilla.

Kustannus, €	Panitumumabi + mFOLFOX6	Bevasitsumabi + mFOLFOX6	Inkrementaalinen kustannus
RAS Testi	1 256	1 256	0
Lääkekustannukset ennen taudin etenemistä			
Panitumumabi	41 117	0	41 117
Bevasitsumabi	0	18 525	-18 525
Lääkekustannukset taudin etenemisen jälkeen			
Panitumumabi	0	14 882	-14 882
Bevasitsumabi	7 732	0	7 732
Välisumma yhteensä	48 849	33 407	15 442
Annosteluun ja kemoterapiaan liittyvät kustannukset			
Ennen taudin etenemistä	5 835	4 179	1 656
Taudin etenemisen jälkeen	1 841	2 135	-294
Välisumma yhteensä	7 676	6 314	1 362
Haittojen hoitoon liittyvät kustannukset	1 005	1 118	-113
Lääkärikäynnit	5 152	3 981	1 171
Taudin etenemisen seuranta	1 733	1 339	394
Tukihoito	12 868	9 098	3 770
Resektio			
Leikkaus ja sairaalajakso	2 258	1 818	440
Resektion jälkeisen relapsin hoitokustannus	6 528	6 111	417
Välisumma yhteensä	8 786	7 928	858
Saattohoidon kustannukset	2 806	2 890	-84
Kustannukset yhteensä	90 132	67 332	22 800

8.3.1 Arviointiryhmän kommentit

Kustannuksista noin puolet syntyy arvioitavien lääkkeiden hankintakustannuksista. Muita suuria eriä ovat solunsalpaajahoidon, lääkärikäyntien, tukihoidon ja resektion kustannukset.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa oletettiin, että panitumumabin käyttö lopetettiin taudin edettyä, jolloin suurin osa potilaista siirtyi käyttämään bevasitsumabia. Vastaavasti bevasitsumabiryhmässä suurin osa siirtyi käyttämään panitumumabia taudin edettyä. Bevasitsumabiryhmässä hoidon kokonaiskustannuksista yli 20 % syntyy progression jälkeisestä panitumumabin hankintakustannuksista.

8.4 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittaman perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 29**. Keskimäärin elinuosia kertyy panitumumabihoidossa 4,1 ja bevasitsumabihoidossa 3,0. Vastaavat diskontatut (3 %) laatu-painotetut elinvuodet ovat 2,8 ja 2,1 vuotta.

Taulukko 29. Mallin tuottamat keskimääräiset elinvuodet ja laatupainotetut elinvuodet vertailtavilla hoidoilla.

Lopputulokset	Panitumumabi + mFOLFOX6	Bevasitsumabi + mFOLFOX6	Erotus
Kertyneet elinvuodet keskimäärin	4,064	3,024	1.04
Kertyneet elinvuodet keskimäärin hoidon eri vaiheissa, diskontattu 3 %			
Ennen taudin etenemistä	1,158	0,879	0.279
Taudin etenemisen jälkeen	2,111	1,528	0.583
Onnistuneen resektion jälkeen	0,416	0,389	0.027
Yhteensä	3,685	2,796	0.889
Kertyneet laatupainotetut elinvuodet keskimäärin, diskontattu 3 %			
Ennen taudin etenemistä	0,951	0,722	0.229
Taudin etenemisen jälkeen	1,474	1,070	0.404
Onnistuneen resektion jälkeen	0,329	0,308	0.021
Yhteensä	2,754	2,100	0.654

Laatupainotettujen elinvuosien laskennassa ennen taudin etenemistä kaikissa hoidoissa elämänlaatupainona käytettiin arvoa 0,821. Taudin etenemisen jälkeen elämänlaatupainona käytettiin arvoa 0,782 aktiivihoidossa, ja 0,681 tukihoidossa. Resektion jälkeen elämänlaadun oletettiin palaavan ennen taudin etenemistä olevalle tasolle. Taudin uusiuduttua resektion jälkeen elämänlaatupainona oli 0,731.

Arviot elämänlaatupainoista ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen perustuvat kliinisten kokeiden yhteydessä kerättyyn tietoon. Resektioon liittyvät elämänlaatupainot olivat oletuksia.

8.4.1 Arviointiryhmän kommentit

Mallin ryhmien kuolleisuuteen liittyvät parametrit on johdettu PEAK-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaan liittyvistä tuloksista. Tutkimuksessa ero kokonaiselossaoloajoissa oli huomattavasti suurempi kuin ero elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. Suurin osa potilaista vaihtoi vertailulääkkeestä toiseen taudin edettyä. Kokonaiselossaoloaikaa koskevaan tutkimusnäyttöön liittyviä merkittäviä rajoitteita on käsitelty kliinisen vaikuttavuuden osa-alueessa (5.7.1).

Myyntiluvan haltijan toimittaman mallinnuksen tuottamat arviot kokonaiselinajasta vaikuttavat huomattavan suurilta ja tältä osin arvion sovellettavuus voidaan asettaa kyseenalaiseksi. Kertyneistä elinvuosista ja laatupainotetuista elinvuosista vain kolmasosa on ajalta ennen progressiota eli ajalta, jolloin vertailtavaa lääkettä mallissa käytettiin.

8.5 Mikä on panitumumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä mallin tuottama inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde panitumumabihoitoon bevasitsumabihoitoon verrattuna oli 25 664 € elinvuotta kohti tai 34 848 € laatupainotettua elinvuotta kohti.

8.5.1 Arviointiryhmän kommentit

Suuri osa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen laskemisessa käytetyistä kustannuksista ja terveysvaikutuksista syntyy progression jälkeisellä ajanjaksolla. On epäselvää, mitä vertailukontrastia esitetty ICER kuvaa. Kokonaiselossaoloaikaa koskevaan tutkimusnäyttöön liittyviä merkittäviä rajoitteita on käsitelty kliinisen vaikuttavuuden osa-alueessa (5.7.1).

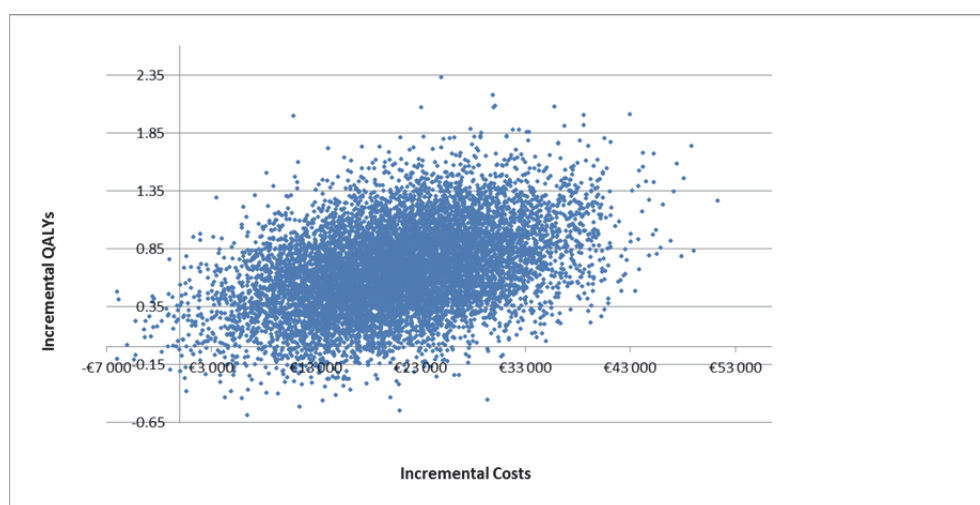
8.6 Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä raportoitii runsaasti skenaarioanalyysijä, yksisuuntaisia herkkyyssanalyysijä ja probabilistinen herkkyyssanalyysi. Skenaarioanalyysissä tutkittiin utiliteettipainojen, jatkohoitojen kustannusten ja hukkaan menneen lääkkeen osuuden vaikutusta analyysin tulokseen.

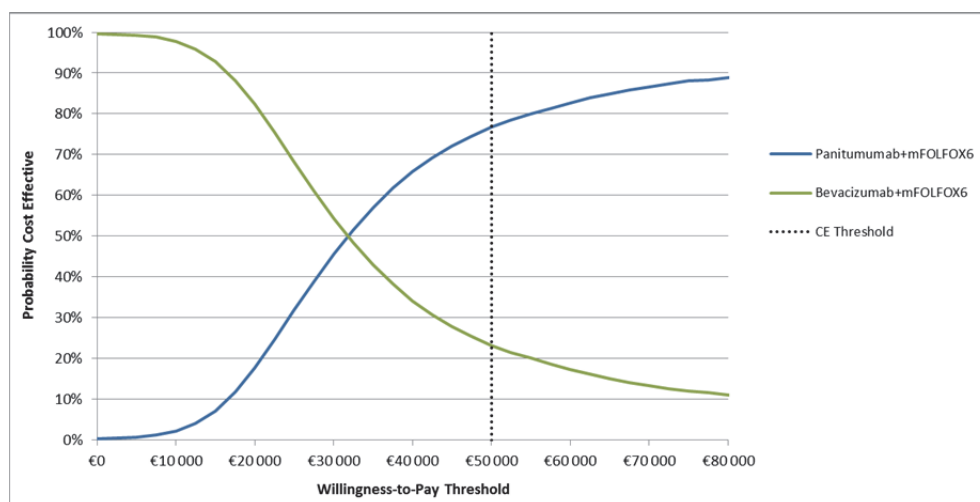
Yksisuuntaisissa herkkyyssanalyysissä tarkasteltiin lähinnä kustannuksiin liittyvää epävarmuutta pienentämällä ja suurentamalla kustannuseriä 20 %:lla. Tutkituista epävarmuuden lähteistä merkittävimpiä olivat panitumumabin ja bevasitsumabin hankintahinnat. Panitumumabin hinnan muutoksen vaikutus ICER:een oli noin 8 000 €/QALY ja bevasitsumabin noin 4 000 €/QALY. Muiden kustannusten muutoksilla ei ollut merkittävää vaikutusta.

Jatkohoitojen vaikutusta kustannusvaikuttavuuteen tutkittiin skenaarionalyysillä, jossa oletettiin, että jatkohoitona 90 % potilaista saa vain kemoterapiaa ja 10 % tukihoitoa. Tällöin ICER nousi noin 12 000 €/QALY:lla.

Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset on esitetty kustannusvaikuttavuustasolla (**kuvio 6**) ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyränä (**kuvio 7**).



Kuvio 6. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasolla.



Kuvio 7. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrä.

8.6.1 Arviointiryhmän kommentit

Skenaarioanalyysien ja yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien mukaan merkittävin epävarmuus liittyy oletuksiin ja arvioihin jatkohoidoista ja lääkkeiden hinnoista. Näitä epävarmuudenlähteitä oli selvityksessä arvioitu asianmukaisesti.

Arviontiryhmän näkemyksen mukaan suurin ja keskeisin epävarmuuden lähde on kuitenkin taustalla oleva tutkimustieto, erityisesti kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset, jotka vaikuttavat merkittävästi kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen. Tähän liittyvän epävarmuuden selvittäminen on vaikeaa riittävän tutkimustiedon puutteesta johtuen.

PEAK-tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista yksiselitteisesti sanoa, mikä osa lisääntyneestä kokonaiselossaoloajasta johtuu panitumumabista. PEAK-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa koskeviin tuloksiin liittyy merkittävää sekoittuneisuutta. Lisäksi kyseessä on alaryhmäanalyysi. PEAK-tutkimusta on käsitelty tarkemmin kliinisen vaikuttavuuden osaluueessa (5.7.1).

8.7 Onko panitumumabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?

8.7.1 Arviontiryhmän kommentit

Myyntiluvanhaltijan toimittamassa selvityksessä ei tarkasteltu panitumumabihoidon vaikutusta bevasitumabihoitoon erikseen eri potilasryhmissä.

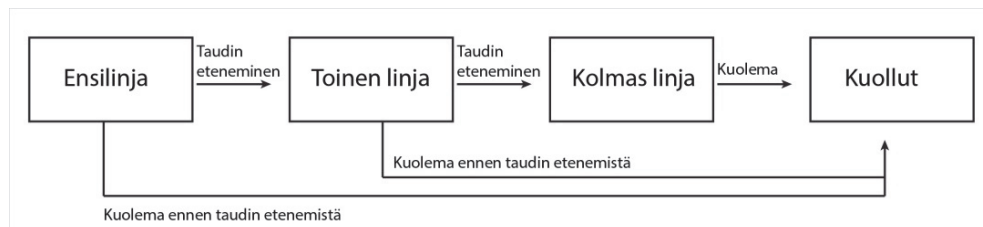
9 TALOUDELLINEN ARVIOINTI: SETUKSIMABI VERRATTUNA BEVASITSUMABIIN

Setuksimabihoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui setuksimabin myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin. Materiaaliin sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset herkkyyssanalyysineen. Lisäksi materiaaliin sisältyi kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytetyn mallin tietotekninen sovellus ja lääketieteellinen yhteenveto. Materiaalissa oli esitetty myös muita setuksimabin kustannusvaikuttavuuteen liittyviä vertailuja, mutta tässä arvioinnissa hyödynnettiin arviointikohteen määrittelyn mukaisesti vain setuksimabia ja bevasitsumabia koskevia vertailuja.

Tässä osa-alueessa on esitetty lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamassa materiaalissa käytetyt menetelmät sekä tulokset. Arviointiryhmän menetelmiin ja tuloksiin liittyvät kommentit sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset ovat esitetty kunkin osuuden jälkeen.

Menetelmät

Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettiin Markov-mallia. Malliin sisältyi seuraavat tilat: sairauden etenemistä edeltävä tila (ensilinja), etenevä sairaus (kemoterapia, toinen linja), etenevä sairaus (tukihoito, kolmas linja) ja kuolema. Mallin rakenne on esitetty yksinkertaistetussa muodossa **kuviossa 8**.



Kuvio 8. Yksinkertaistettu kuvaus mallista.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa yhden syklin pituus oli yksi kuukausi ja aikahorisontti 10 vuotta. Diskonttokorkona oli 3 %. Mallinnuksessa näkökulmana oli maksajan näkökulma. Kustannusten laskennassa ei huomioitu tuottavuus- tai matkakustannuksia.

Perusanalyysissa vertailtiin setuksimabia ja bevasitsumabia FOLFIRI:iin yhdistettynä ensilinjassa FIRE-3-tutkimuksen mukaisesti potilailla, joilla on villityypin RAS-genotyyppi. Hoitovaihtokutuksiin (vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja kokonaiselossaoloaika) liittyvät estimaatit johdettiin suoraan FIRE-3-tutkimuksen tuloksista. Kokonaiselossaoloaikaan liittyvien tulosten ekstrapolointi toteutettiin Weibull-funktion avulla.

Arviointiryhmän kommentit

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan valitsema lähestymistapa oli menettelyiltään tarkoituksenmukainen ja hyödynnettävissä arviossa setuksimabin kustannusvaikuttavuudesta paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa sellaisilla potilailla, joilla on villityypin RAS-genotyyppi. Mallinnuksen ja sen tulosten keskeiset rajoitteet liittyvät taustalla olevaan tutkimusnäyttöön (ks. alaluku 5.7.1) ja eräisiin mallinnuksessa tehtyihin valintoihin (ks. alaluvut 9.2 ja 9.3).

Tulokset

9.1 Onko setuksimabin kustannusvaikuttavuutta paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa bevasitsumabiin verrattuna arvioitu aiemmin?

9.1.1 Arviointiryhmän kommentit

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja haettiin Ison-Britannian, Kanadan, Ruotsin ja Saksan arviointiyrityksiköiden julkaisuista. Haussa ei löydetty suoraan tähän arviointiin soveltuvaa julkishallinnon rahoittamaa julkaistua kustannusvaikuttavuusselvitystä, jossa potilaiden RAS-status olisi huomioitu.

9.2 Mitä terveydenhuollon voimavarojen käyttöä liittyy bevasitsumabiin ja sen vaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallinnuksessa setuksimabi- ja bevasitsumabihoitojen kokonaiskustannuksia laskettaessa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi joukko muita toistuvia tai kertaluontoisia kustannuseriä (**taulukko 30**). Lääkkeiden hinnat ovat suomalaisia tukkumyyntihintoja. Muut hinnat perustuivat suomalaisen terveydenhuollon yksikkökustannuksiin ja asiantuntija-arvioihin.

Taulukko 30. Perusanalyysin lääkekustannukset ja muut hoitoon liittyvät suorat kustannukset hoitokuukauden aikana. RAS-testaus on kertaluontoinen kustannus.

Kustannuslaji	€/kk	Selite
Lääkekustannukset		
Setuksimabi		Aloitussannos: 400 mg/m ² . Seuraavat kuukaudet: 250 mg/m ² kerran viikossa. Keskimääräinen pinta-ala: 1,79m ² .
Ensimmäinen hoitokuukausi	4 946,88	
Seuraavat kuukaudet	4 301,64	100 ml (5mg/ml) injektiopullon hinta: 1110 €. 20 ml (5 mg/ml) injektiopullon hinta: 222 €. Hävikkiä ei ole huomioitu.
Esilääkitys	3,27	
Bevasitsumabi	3 032,77	Annos: 5 mg/kg Keskimääräinen paino: 80 kg. Kahden viikon hoitajakson aikana oletetaan kuluvan yksi 400 mg bevasitsumabia sisältävä injektiopullo (16 ml/ 25 mg/ml), mikäli hävikkiä ei huomioida. Yhden injektiopullon arvonlisäveroton tukkuhinta on 1397,59 €.
Solunsalpaajahoido	861,91	Sisältää FOLFIRI-hoidon lääkekustannukset.
Käyttöön liittyvät kustannukset		
Setuksimabi + FOLFIRI	1828,65	Arvio sisältää lääkkeiden annosteluun ja lääkärikäynteihin liittyvät kustannukset.
Bevasitsumabi + FOLFIRI	901,39	Arvio sisältää lääkkeiden annosteluun ja lääkärikäynteihin liittyvät kustannukset.
RAS-testaus	580	Testin hinta on 580 €.
Haittojen hoitoon liittyvät kustannukset		
Setuksimabi + FOLFIRI	859,91	Kustannusten oletetaan syntyvät ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Kustannus on kertaluontoinen. Haittojen esiintyvyys perustuu FIRE-3-tutkimukseen.
Bevasitsumabi + FOLFIRI	269,68	
Tukihoidon kustannukset	1197,65	Arvio tukihoidon kustannuksista.

9.2.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä vertailtavien lääkkeiden hankintakustannuksina käytettiin tukkuhintoja. Mahdollisia sairaala-alennuksia ei huomioitu. Yksittäisistä kustannuseristä lääkekustannukset ovat suurin erä. Tuottavuuskustannuksia ei huomioitu.

Perusanalyysissä bevasitsumabiryhmässä potilaan painoksi oletettiin 80 kg. Vastaavasti setuksimabiryhmässä kehon pinta-alaksi oletettiin 1,79 m². Oletukset eivät vastaa saman potilasjoukon ominaisuuksia, koska 80 kg:n painoisen henkilön kehon pinta-ala on yleensä suurempi kuin 1,79 m². Oletus suosii setuksimabihoitoa, koska oletukset vaikuttavat suoraan lääkkeiden annoksiin ja siten kustannuksiin.

Toinen suoraan lääkekustannuksiin vaikuttava tekijä on hävikki. Setuksimabin lääkekustannuksia laskettaessa on oletettu, että hävikkiä ei synny, eli yksittäisen injektiopullon hinnasta on huomioitu vain se osa, joka kulutetaan. Arviointiryhmä pitää oletusta optimistisena. On todennäköistä, että jos hoitoon käytetään 90 % injektiopullon sisällöstä, kustannuksia kertyy koko injektiopullon hinnan verran.

9.3 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut kustannukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyyövän hoidossa?

Keskimääräiset odotetut kokonaiskustannukset setuksimabihoitossa olivat myyntiluvan haltijan toimittaman mallinnuksen mukaan noin 58 000 € ja bevasitsumabihoitossa noin 48 000 € (taulukko 31).

Taulukko 31. Mallin tuottamat elossaoloaikaiset kokonaiskustannukset vertailtavilla hoidoilla.

Kustannuslaji (€)	Setuksimabi +FOLFIRI	Bevasitsuma- bi+FOLFIRI	Inkrementaalinen kustannus
RAS-testaus	580	580	0
Keskimääräiset kokonaiskustannukset ennen taudin etenemistä			
Lääkekustannukset	20 423,29	18 135,15	2 288,14
Annostelukustannukset	6 999,86	4 197,51	2 802,35
Yhteensä	27 423,15	22 332,66	5 090,49
Keskimääräiset kokonaiskustannukset taudin etenemisen jälkeen: toisen linjan hoito (solunsalpaajahoido)			
Yhteensä	7 077,23	7 130,21	-52,98
Tukihoidon kokonaiskustannukset			
Yhteensä	21 934,53	17 643,86	4 290,67
Keskimääräiset haittojen hoidon kustannukset			
Yhteensä	859,91	269,68	590,23
Keskimääräiset kokonaiskustannukset			
Yhteensä	57 874,82	47 956,42	9 918,40

9.3.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittaman mallin tuottamien tulosten mukaan kustannuksista reilu kolmannes syntyy arvioitavien lääkkeiden hankintakustannuksista ja toinen vastaavan suuruisen erä tukihoidon kustannuksista.

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista vaikuttaa pieneltä. Muun ohessa kustannustasoon merkittävästi vaikuttava tekijä on mallin oletus, jonka mukaan setuksimabia käytetään vain 4 kuukauden ajan ja bevasitsumabia 5 kuukauden ajan. Valmisteyhteenvedon mukaan lääkettä käytetään taudin etenemiseen asti. FIRE-3-tutkimuksessa aika taudin etenemiseen oli kummassakin hoitohaarassa noin 10 kk. Mikäli hoitoa jatketaan pidempään kuin mallissa on oletettu, kustannukset ovat merkittävästi suu-

remmat. Lisäksi, mallissa oletetaan, että 5 kk:n jälkeen ei käytetä minkäänlaista biologista lääkettä. Tämä oletus ei vastaa suomalaista hoitokäytäntöä eikä FIRE-3-tutkimuksen jatkohoitoja.

9.4 Mitä ovat bevasitsumabin ja sen vaihtoehtojen odotetut terveysvaikutukset metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittaman perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 32**. Keskimäärin elinvuosia kertyy (diskonttaus 3 %) setuksimabihoidossa 2,8 ja bevasitsumabihoidossa 2,4. Vastaavat laatu-painotetut elinvuodet ovat 2,0 ja 1,8 vuotta.

Taulukko 32. Mallin tuottamat keskimääräiset elinvuodet ja laatu-painotetut elinvuodet vertailtavilla hoidoilla.

Lopputulokset	Setuksimabi +FOLFIRI	Bevasitsumabi +FOLFIRI	Erotus
Elinvuodet (vuotta)			
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	0,94	0,88	0,06
Elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen (2. linja)	0,31	0,32	0,00
Elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen (tukihoito)	1,53	1,23	0,30
Yhteensä	2,78	2,42	0,36
Laatupainotetut elinvuodet			
Laatupainotetut elinvuodet ennen taudin etenemistä	0,80	0,75	0,05
Laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen (2. linja)	0,26	0,26	0,00
Laatupainotetut elinvuodet taudin etenemisen jälkeen (tukihoito)	0,98	0,79	0,19
Yhteensä	2,04	1,80	0,24

9.4.1 Arviointiryhmän kommentit

Mallin terveysvaikutuksia koskeva parametrisointi perustuu pitkälti FIRE-3-tutkimukseen. Tutkimuksessa setuksimabiryhmässä kokonaiselossaoloaika oli noin 7,5 kk pidempi kuin bevasitsumabiryhmässä, mutta ajassa ennen taudin etenemistä ei ollut eroa. Suurin osa potilaista vaihtoi vertailulääkkeestä toiseen taudin edettyä. Kokonaiselossaoloaikaa koskevaan tutkimusnäyttöön liittyviä rajoitteita on käsitelty kliinisen vaikuttavuuden osa-alueessa (5.7.15.7.1).

Mallinnuksen tulos on samansuuntainen FIRE-3-tutkimuksen tulosten kanssa. Kertyneistä elinvuosista ja laatu-painotetuista elinvuosista kuitenkin vain reilu kolmasosa on ajalta ennen taudin etenemistä.

9.5 Mikä on bevasitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa?

Myyntiluvan haltijan toimittamassa perusanalyysissä mallin tuottama inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde setuksimabihoidolle bevasitsumabihoitoon verrattuna oli 27 596 € elinvuotta kohti tai 41 343 € laatu-painotettua elinvuotta kohti.

9.5.1 Arviointiryhmän kommentit

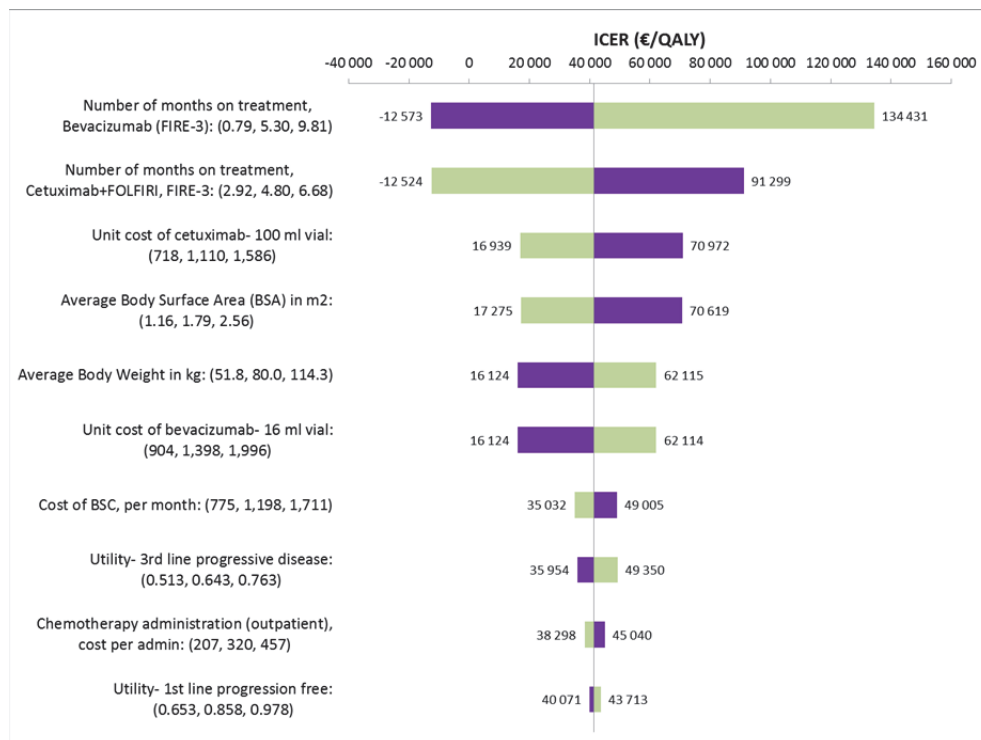
Suuri osa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen laskemisessa käytetyistä kustannuksista ja terveysvaikutuksista syntyy progression jälkeisellä ajanjaksolla, jolloin käytettiin muuta kuin vertailukontrastin mukaista lääkettä.

Mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista on todennäköisesti aliarvio, ja todelliset kustannukset ovat huomattavasti korkeammat kummassakin hoitoryhmässä (ks. 9.3). Tämä heijastuu myös inkrementaalisiin kustannuksiin ja siten arvioon kustannusvaikuttavuudesta.

9.6 Mitä epävarmuuden lähteitä taloudelliseen arviointiin sisältyy?

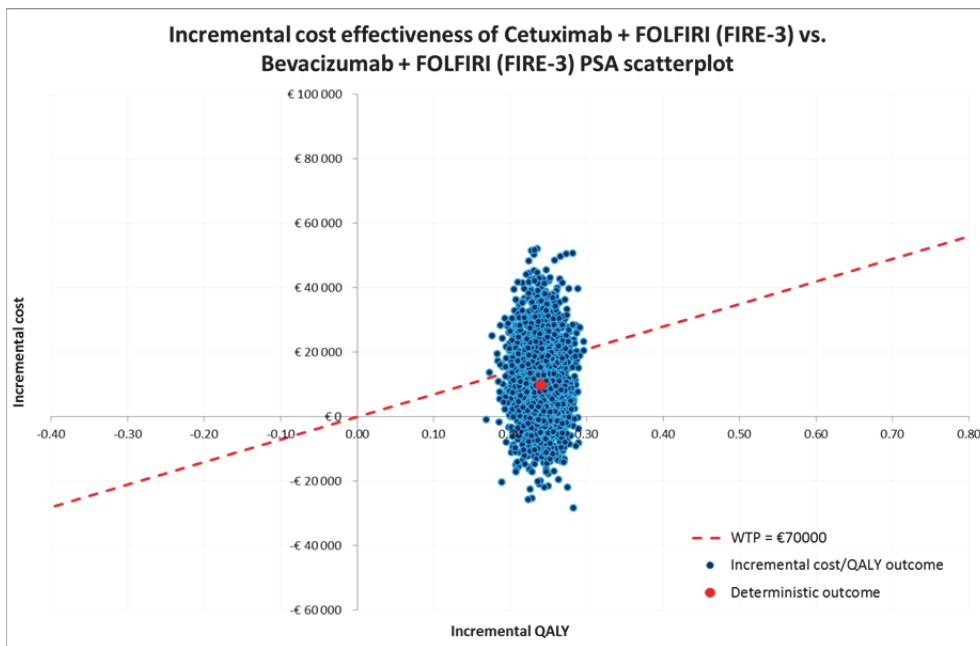
Myyntiluvan haltijan toimittamassa materiaalissa raportoitiin kattavasti yksisuuntaisia herkkyyssanalyysejä, jotka käsittelivät muun muassa kustannuksia, hoitajaksojen kestoja, annosteluun vaikuttavia taustatekijöitä ja haittoja.

Tutkituista epävarmuudenlähteistä merkittävimpiä olivat hoitajakson kesto, lääkkeiden yksikö hinnat sekä lääkkeen kulutukseen liittyvät tekijät, kuten potilaan paino ja kehon pinta-ala (**kuvio 9**).

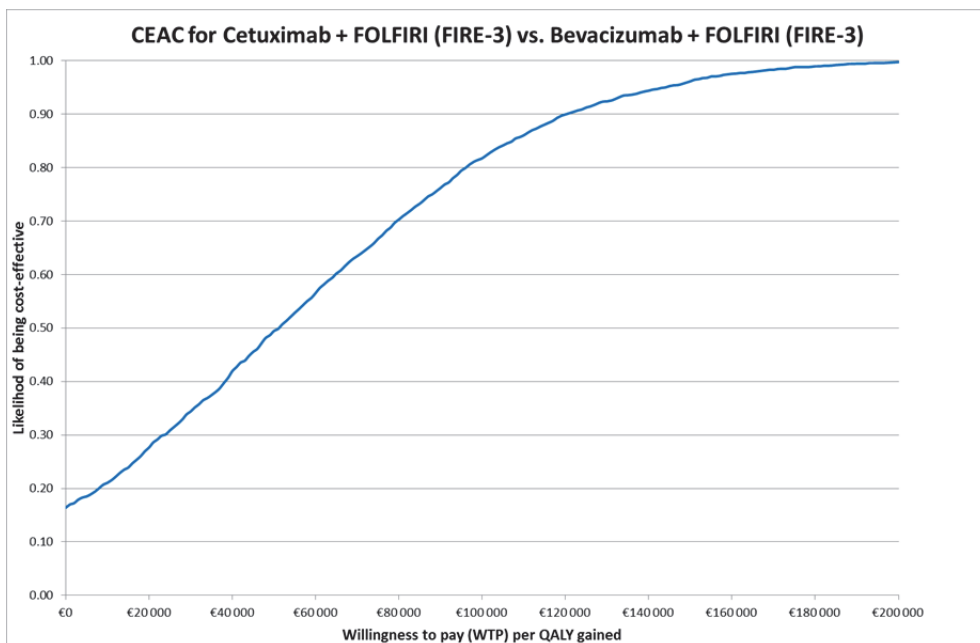


Kuvio 9. Yksisuuntaisten herkkyyssanalyyysien keskeiset tulokset.

Selvityksessä oli tehty probabilistinen herkkyyssanalyysi, jonka tulokset oli esitetty kustannusvaikuttavuustasolla (**kuvio 10**) ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyränä (**kuvio 11**).



Kuvio 10. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasolla.



Kuvio 11. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrä.

9.6.1 Arviointiryhmän kommentit

Yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien mukaan merkittävimpiä epävarmuuden lähteitä olivat hoitokasojen kestot, lääkkeiden yksikköhinnat sekä lääkkeen kulutukseen liittyvät tekijät, kuten potilaan paino ja kehon pinta-ala (**kuvio 9**). Näihin liittyvällä vaihtelulla on erittäin suuri vaikutus arvioon kustannusvaikuttavuudesta.

Hoidon kesto

Perusanalyysissä oletettiin, että setuksimabihoitoa annetaan vain neljän kuukauden ajan ja bevasitsumabihoitoa viiden kuukauden ajan. Arvio hoitojen kestoista perustuu ilmeisesti FIRE-3-tutkimuksen tuloksiin. Mikäli molempia hoitoja oletetaan annettavan aina taudin etenemiseen saakka, mallin tuottama arvio inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta

on noin 159 000 €/QALY. Näin ollen hoidon kustannusvaikuttavuus riippuu erityisesti hoidon kestosta. Kustannusvaikuttavuusarvion sovellettavuus riippuu siitä, miten hoito käytännössä toteutetaan.

Annos ja yksikköhinnat

Annoksiin liittyvät oletukset vaikuttavat herkkyyssanalyyysien mukaan (**kuvio 9**) merkittävästi arvioon setuksimabihoidon kustannusvaikuttavuudesta. Kustannusten käsittelyn yhteydessä (9.2) on eritelty tarkemmin annoksiin liittyviä asioita. Hävikki ja annokseen liittyvät tekijät huomioiden inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde olisi todennäköisesti merkittävästi korkeampi.

Lisäksi yksikköhinnat vaikuttavat merkittävästi setuksimabihoidon kokonaiskustannuksiin. Mahdolliset sairaala-alennukset parantaisivat hoidon kustannusvaikuttavuutta, jos setuksimabista annettava mahdollinen alennus olisi prosentuaalisesti vähintään yhtä suuri kuin bevasitsumabista mahdollisesti annettava alennus.

Kokonaiselossaoloaika

Selvityksessä ei erikseen tarkasteltu kokonaiselossaoloaikaan ja aikaan ennen taudin etenemistä liittyvää epävarmuutta. FIRE-3-tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista yksiselitteisesti sanoa, mikä osa lisääntyneestä kokonaiselossaoloajasta johtuu setuksimabista. FIRE-3-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika koskeviin tuloksiin liittyy merkittävää sekoittuneisuutta. FIRE-3-tutkimusta on käsitelty tarkemmin kliinisen vaikuttavuuden osa-alueessa (5.7.1).

Probabilistinen herkkyyssanalyysi

Probabilistisen herkkyyssanalyysin (**kuvio 10**) perusteella voidaan todeta, että kustannuksiin liittyviä epävarmuustekijöitä on tarkasteltu kohtalaisen kattavasti. Sen sijaan arviointiryhmä ei pidä todennäköisenä, että terveysvaikutuksiin liittyvä epävarmuus olisi niin vähäistä, kuin kuvioista voisi tulkita.

9.7 Onko setuksimabihoidon kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?

9.7.1 Arviointiryhmän kommentit

Myyntiluvanhaltijan toimittamassa selvityksessä ei tarkasteltu setuksimabihoidon vaikutusta bevasitsumabihoitoon verrattuna erikseen eri potilasryhmissä.

10 EETTISET, ORGANISATORISET, SOSIAALISET JA JURIDISET TEKIJÄT

10.1 Eettiset näkökulmat

Eettistä arviointia ja potilasnäkökulmia varten tehtiin PubMed- ja Scopus-tiedonhauk ja niiden avulla tunnistettiin aihepiiriin soveltuva kirjallisuus. Eettisten näkökulmien sisällyttämisestä hoidolliseen ja taloudelliseen arviointiin on yleisellä tasolla pohdittu (Hofman ym. 2014), mutta ei juuri ollenkaan eri lääkehoitovaihtoehtojen välillä. Syövän hoidon etiikasta ja ongelmista yleisellä tasolla löytyy runsaasti kirjallisuutta, samoin löytyy potilaalle tärkeistä asioista ja näkökulmista (esim. Janes 1998, 2006). Arvioinnin kohteena olevien lääkehoitoihin ja niiden eroihin tässä suhteessa ei kuitenkaan löytynyt kirjallisuutta.

- **Olemassa olevan hoidollisen ja muun tiedon perusteella sekä potilasnäkökulmasta tarkasteltuna arviointiryhmä katsoo, että arvioinnin kohteena olevat syöpälääkehoidot eivät poikkea toisistaan eettisestä näkökulmasta tarkasteltuna.**

Syövän hoitoon yleisesti, mutta erityisesti edenneen syövän lääkehoitoon liittyy tärkeitä eettisiä kysymyksiä, muun muassa lääkehoidon asemasta osana käytettävissä olevaa hoitovaihtoehtoa (De Kort ym. 2009, Garattini ym. 2013). Näihin kuuluu esimerkiksi missä vaiheessa eri lääkehoitovaihtoehdot otetaan käyttöön, mikä on lääkehoitojen saatavuus eri sairaaloissa, ovatko eri potilaat samanarvoisessa asemassa saatavuuden suhteen, ja missä vaiheessa raskas solunsalpaajahoito lopetetaan ja siirrytään oireenmukaiseen hoitoon (Käypä hoito-suositus 2012). Näihin kysymyksiin on vaihtelevassa määrin otettu kantaa kansainvälisissä ja kotimaisissa hoitosuosituksissa. Hoitosuositusten tulkinnassa ja toteuttamisessa on kuitenkin eroja eri sairaaloiden ja eri lääkäreiden välillä.

- **Eettisestä näkökulmasta potilailla tulisi olla yhtäläiset mahdollisuudet saada vaikuttavia lääkehoitoja riippumatta hoitopaikasta, potilaan iästä, sukupuolesta, asuinpaikasta tai muista taustatekijöistä. Tämän arvioinnin perusteella ei voida päätellä, missä määrin tämä tavoite toteutuu Suomessa.**

Englannissa on tutkittu kansalaisten näkemyksiä eri hoitojen priorisoinnista ja lääkkeiden arvoon perustuvasta hinnoittelusta (Linley ja Hughes 2013). Sellaisia kriteerejä, kuten vakava sairaus, ei aikaisempaa hoitoa, hoidollinen innovaatio edellyttäen että kyseiset lääkehoidot tarjoavat huomattavia terveysetuja ja laajoja yhteiskunnallisia hyötyjä, kannatetaan yleisesti. Sen sijaan elämän loppuvaiheen yliarvostamista ja lasten tai huono-osaisten suosimista ei kannateta. Kansalaiset eivät myöskään kannata harvinaisten sairauksien erityisrahoitusta tai sellaisten syöpälääkkeiden erityisrahastoa, jotka NICE on arviointinsa perusteella hylännyt.

Suomalaisten näkemykset terveydenhuollon priorisointimenetelmistä ja kriteereistä 1990-luvun puolessa välissä poikkesivat joiltain osin edellä mainituista brittien näkemyksistä (Ryynänen ym. 1999). Kansalaisten ja hoitohenkilöstön mielestä tärkeimpiä kriteerejä ovat sairauden vakavuus ja ennuste sekä se, että potilas on lapsi. Kalliiden hoitojen ja tutkimusten rajoittaminen sai enemmän kannatusta hoitohenkilöstöltä kuin kansalaisilta. Uuden suomalaisen tutkimuksen mukaan, johon osallistui politikkoja ja lääkäreitä, maksuhalukkuus eri hoidoissa ja taudeissa vaihtelee huomattavasti, ollen kahdeksasta hypoteettisesta hoidosta korkein syövän hoidossa (Soini ym. 2012).

Kansainvälisten tutkimusten perusteella tiedetään, että väestön ja potilaan näkemykset hoidoista eroavat toisistaan (Jenkins ym. 2011). Samoin syövän eri vaiheissa potilaan omat preferenssit voivat olla erilaiset. Myös hoitohenkilöstön näkemykset saattavat erota tai olla

yhtenevät potilaan näkemysten kanssa (Bruera ym. 2001). Englannissa tehty tutkimus syöpäpotilaille ja kansalaisille osoitti, että sekä potilaat (94 %) että kansalaiset (93 %) haluavat saada tietoa syöpälääkkeistä, vaikka yhteiskunnalla ei olisikaan varaa maksaa niistä (Jenkins ym. 2011). Hyvin samanlaisia tuloksia saatiin australialaisessa väestötutkimuksessa (Mileskin ym. 2009). Englannissa vajaa puolet potilaista (49 %) ja runsas kolmannes (36 %) kansalaisista oli sitä mieltä, että yhteiskunnan tulisi kustantaa uudet syöpälääkkeet näytöstä riippumatta, ja vastaavasti 27 % ja 33 % olivat sitä mieltä, että tulisi kustantaa vain sellaiset lääkkeet, jotka ovat läpäisseet NICE:n hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin (Jenkins ym. 2011).

- **Johtopäätöksenä on, ettei ole mitään yhtenäistä etiikkaan pohjautuvaa näkemystä, milloin ja miten syövän lääkehoitoa tulisi toteuttaa ja mitä se saa maksaa. Kaikilla tulisi olla oikeus hyvään hoitoon, jonka määrittely voi kuitenkin olla vaikeaa.**
- **Oikeus saada tietoa eri hoitovaihtoehtoista on universaalinen. Tämän suhteen hoitojen välillä ei ole eroja tässä arvioinnissa.**

Syövän hoidon päämäärät sekä miten ja millä mittareilla mitataan eri hoitovaihtoehtojen hyötyjä ja haittoja eivät ole pelkästään lääketieteellisiä ongelmia, vaan niihin sisältyy myös arvovalintoja. Yli 80 % potilaista ja kansalaisista halusi lääkärin keskustelevan edenneessä syövässä uudesta lääkkeestä, joka mahdollisesti pidentäisi elossaoloaikaa 4–5 kk, vaikka lääkkeestä joutuisi itse maksamaan. Valmius ostaa kalliita uusia syöpälääkkeitä oli yhteydessä vastaajan nuorempaan ikään (< 45 vuotta), naissukupuoleen ja korkeampaan koulutukseen (Jenkins ym. 2011). Vastaavanlaisia tuloksia saatiin edellä mainitussa australialaisessa tutkimuksessa (Mileskin ym. 2009).

Syövän lääkehoidon arviointiin palliatiivisessa vaiheessa tulisi sisällyttää myös psykososiaalisia aspekteja mittaavia muuttujia (De Haes ja Koedoot 2003). Toisaalta elämän laatuun liittyvät kysymykset eivät välttämättä tule esille edes potilaiden omista tarpeista, vaan saattavat jäädä elossa pysymisen varjoon. On esitetty väitteitä että myös lääkäreillä on taipumusta painottaa aggressiivista hoitoa pienen hyödyn saavuttamiseksi mieluummin kuin tarjota pelkästään hoidollista tukea. Tehtyjen tutkimusten mukaan vaikuttaa siltä, että molemmat osapuolet haluavat tehdä jotain aktiivista näennäisen kontrollin säilyttämiseksi tautiprosessissa. Solunsalpaajahoidon antaminen, olkoonkin aggressiivinen, on tapa tarjota edes jotain parantumattomalle potilaalle. Toisaalta perinteisesti on ajateltu, että syövän lääkehoidossa voidaan hyväksyä vakavampia haittoja kuin muissa hoidoissa. Yleistysten tekeminen on kuitenkin vaikeaa. Tämä tulee ottaa huomioon, kun arvotetaan elossaoloajan pidentämistä suhteessa elämän laatuun.

10.2 Organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset tekijät

Tärkeimmät organisatoriset tekijät liittyvät syövän hoidon saamiseen ja hoitoon pääsyyn. Edenneen syövän hoidon järjestämiseen liittyy myös muita kysymyksiä kuten missä syövän hoito järjestetään. Sairaalahoidon, perusterveydenhuollon, mahdollisen hoitokodin ja potilaan oman kodin välinen työnjaon sujuvuus on potilaan hyvän hoidon perusta. Hoidon jatkuvuuden varmistaminen ja huolenpidon tunne ovat tärkeitä potilaan ja omaisten kannalta. Kaikki tässä arvioinnissa arvioitavat biologiset hoidot annetaan käyttäen samaa annosmuotoa eli suonensisäisesti sairaalassa. Arvioinnissa ei otettu kantaa sairaalan sisäisiin kustannuksiin eri hoitovaihtoehtoissa, koska kyseisistä kustannuksista ei ole julkaistu vertailukelpoista tutkimustietoa.

Yleisellä tasolla edenneen syövän hoitoon liittyy monia tärkeitä sosiaalisia tekijöitä, jotka koskettavat potilaan lisäksi hänen omaisiaan ja lähipiiriä (Okamoto ym. 2011). Kirjallisuuden perusteella on tunnistettu kymmenen osa-aluetta, jotka ovat tärkeitä syöpäpotilaille ja heidän läheisilleen. Näitä ovat muun muassa potilaan ja läheisten keinot hallita syövän aiheuttamia psykologisia ongelmia, positiivisen mielen laadun vaikutukset toipumiseen ja elossa pysymiseen ja epävarmuuden hallinta.

Myös sosiaalinen selviytyminen jokapäiväisistä tehtävistä on haasteellista. Suomalaisen tutkimuksen mukaan paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavilla suurimmat haasteet elämän laadussa ajoittuu juuri syövän diagnoosin jälkeen ja taudin loppuvaiheessa (Färkkilä ym. 2013). Kuntoutus, remissio ja metastaasin toteamisvaiheessa ei nähdä suuria eroja mitatussa elämän laadussa.

Hoidon loppuvaihe, jossa on luovuttu syöpälääkityksestä ja siirrytty oireenmukaiseen hoitoon, voi aiheuttaa monia muutoksia potilaan päivittäisiin toimintoihin ja elämän laatuun. Sen

takia tulisikin kiinnittää erityishuomio elämän laadun ja oireiden mittaamiseen (Groenwold ym. 2006). Tärkeitä alueita ovat sekä fyysinen että psyykkinen toimintakyky.

- **Arvioinnin kohteena oleviin hoitovaihtoehtoihin ei liity sellaisia merkittäviä sosiaalisia tai juridisia kysymyksiä, jotka vaikuttaisivat hoitojen vertailtavuuteen tai niiden hoidolliseen tai taloudelliseen arvoon.**

11 POTILAAN TIEDON TARVE JA OSALLISTUMINEN PÄÄTÖKSENTEKOON

11.1 Potilaan tiedontarve ja siihen vaikuttavat tekijät

Suomalaisten potilaiden odotuksista ja kokemuksista edenneen paksu- ja peräsuolisyöpään tarkoitettujen lääkehoitojen mahdollisista hyödyistä ja haitoista on rajoitetusti tietoa. Valta-kunnallinen tutkimus eturauhassyöpään sairastuneiden tiedontarpeista ja kokemuksista antaa kuitenkin viitettä siitä, mitkä asiat ovat tärkeitä suomalaisille miespotilaille (Lehto ym. 2010, 2013). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan tullut esille edenneen syövän hoitoon liittyvät erityiskysymykset.

Edellä mainitussa suomalaisessa tutkimuksessa eturauhassyöpään sairastuneiden tiedon-tarpeet eivät olleet täyttyneet (Lehto ym. 2010, 2013). Tiedon syövästään oli saanut 60 % lääkärin kertomana vastaanotolla, ja muut joko kirjeitse tai puhelimitse. Vain puolet potilaista oli saanut riittävästi tietoa hoitojen haittavaikutuksista diagnoosivaiheessa. Kielteiset koke-mukset näyttivät heijastuvan potilaiden psyykkiseen vointiin kyselyn ajankohtana vielä viisi vuotta myöhemmin. Toisaalta tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että potilaan kyky vas-taantaa tietoa vaihtelee yksilöllisesti sekä sairauden vakavuuteen ja vaiheeseen liittyen.

Kansainvälisessä systemaattisessa katsauksessa syöpäpotilaiden tiedon tarpeesta ja tiedon lähteistä todettiin, että useimmat tutkimukset ovat kohdistuneet hoidon diagnoosivaiheeseen ja hoidon aikaiseen tiedon tarpeeseen (Rutten ym. 2005). Yleisimmät tiedon lähteet olivat terveydenhuoltohenkilöstö, painettu media kuten kirjat, lehdet ja esitteet sekä muut henkilö-kohtaiset lähteet. Yleisimmät aihepiirit, joihin liittyi tiedon tarvetta, olivat hoito, syöpä, kuntou-tus ja ennuste. Eräässä amerikkalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että jopa neljä viidestä edennyttä paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavista ei ollut ymmärtänyt, ettei syöpälääkitys parantaisi heidän syöpäänsä (Weeks ym. 2012). Lisää tutkittua tietoa tarvitaan siitä, miten potilaan tiedon tarve kehittyy ja muuttuu syövän hoidon jatkuessa.

Toisessa meta-analyysissä tarkasteltiin, miten eri taustatekijät vaikuttavat tiedon tarpeeseen (Ankem 2006). Näiden tutkimusten perusteella vaikuttaisi siltä, että nuoret ja potilaat, jotka haluavat aktiivisemman roolin päätöksenteossa, tarvitsevat enemmän informaatioita. Sen si-jaan potilaan sukupuolella, koulutuksella, ajalla diagnoosista tai sillä, missä vaiheessa syöpä on, eivät näyttäisi vaikuttavan tiedon tarpeeseen. Suurin osa potilaista haluaa lääkärin ole-van realistinen kertoessaan edenneen syövän hoitovaihtoehdoista ja hoidon ennusteesta (Hagerty ym. 2005).

Russelin ja Wardin (2011) mukaan edenneessä syövässä tiedon tarpeet kohdistuvat diag-noosiin ja ennusteeseen. Tämä tarve kuitenkin vaihtelee potilaasta potilaaseen ja samalla yksilöllä eri aikoina. Erilaiset esteet vaikuttavat tiedon välittämiseen ja ymmärrykseen.

- **Eri hoitovaihtoehdoista tulee keskustella avoimesti potilaan kanssa. Myös tiedon välitykseen ja sen eri menetelmiin tulee kiinnittää huomioita potilaiden yksilöllisten tarpeiden pohjalta. Tiedon tarve tämän arvioinnin eri hoitovaih-toehdoissa eivät eroa toisistaan.**

11.2 Potilaan osallistuminen päätöksentekoon

Syöpäpotilaan halua ja valmiutta osallistua päätöksentekoon on tutkittu runsaasti (De Haes ja Koedoot 2003, Gaston ja Mitchell 2005, Beaver ja Booth 2007, Hubbard ym. 2008, Damm ym. 2014). Päätöksentekoon osallistuminen on yleensä jaettu kolmeen pääryhmään: passiivisiin potilaisiin (jotka eivät halua osallistua), jaettuun osallistumiseen (potilas ja lääkäri teke-vät yhdessä päätöksen) ja aktiivisiin potilaisiin (potilas tekee päätöksen).

Edenneen syövän hoidossa passiiviset potilaat ovat enemmistönä, toisaalta syövän hoidos-sa yleensä jaettu malli näyttäisi olevan suosituin malli, jossa kuitenkin lääkäri usein formaali-

sesti tekee päätöksen. Gastonin ja Mitchellin (2005) systemaattisessa katsauksessa todettiin, että melkein kaikki potilaat kertovat tiedon tarpeesta, mutta vain kaksi kolmasosa potilaista haluaa jollain tavalla osallistua päätöksentekoon. Korkeampi koulutus ja nuorempi ikä näyttäisivät ennustavan suurempaa halua osallistua päätöksentekoon.

Potilaskeskeisyys pitää sisällään ajatuksen autonomian ja itsemääräämisen edistämisestä. Kuitenkin moni potilas haluaa jättää päätöksenteon lääkärille. Tästä seuraa että lääkäri saat-
taa mieluummin turvautua aggressiiviseen hoitoon, jolla on vähän näyttöä hyödystä kuin seuraisi tilannetta ja odottaisi sen kehittymistä. Lääkärin pulmana on myös potilaan toivon ylläpitäminen ja toisaalta yksityiskohtien tarkka läpikäyminen ei ole kaikkien potilaiden toive. Potilaan päätöksenteon tukemiseen on kehitetty erilaisia keinoja ja apuvälineitä (Leighl ym. 2011). Tahditon ilmoitus ennusteesta ja päätöksentekoon pakottaminen eivät ole kuitenkaan omiaan tukemaan palliatiivisen hoidon onnistumista.

- **Halua osallistua päätöksentekoon tulee tiedustella potilaalta, sillä potilaan yleiset ominaisuudet ovat huonoja ennustajia tarpeelle osallistua päätöksentekoon. Voidaan olettaa, että halu osallistua päätöksentekoon on sama tämän arvioinnin eri hoitovaihtoehtoissa.**

Adam R, Bridgewater JA, Chau I, ym. Randomised, phase 2 study (Olivia) of bevacizumab plus mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Oncol*;2013; 24 (suppl 4): iv21.

Ankem K. Factors influencing information needs among cancer patients: A meta-analysis. *Library & Information Science Research* 2006; 28:7-23

Beaver K, Booth K. Information needs and decision-making preferences: Comparing findings for gynaecological, breast and colorectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11:409-416.

Bero LA. Why the Cochrane risk of bias tool should include funding source as a standard item [editorial]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(12):ED000075.

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, ym. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.

Boisen MK, Johansen JS, Larsen O ja Jensen BV. Comment on 'Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study'. *Oncology* 2011;80:138-9.

Bruera E, Sweeney C, Calder K, Palmer L, Benisch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:2883-2885.

Cunningham D, Lang I, Marcuello E, ym. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-85.

Cremolini C, Loupakis F, Masi G, ym. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer: Results of Phase III TRIBE trial by GONO group. *Ann Oncol*; 2013;24(suppl 4):iv21.

Damm K, Vogel A, Prenzler A. Preferences of colorectal cancer patients for treatment and decision-making: a systematic literature review. *European Journal of Cancer Care* 2014; DOI:10.1111/ecc.12207.

De Haes H, Koedoot N. Patient centered decision making in palliative cancer treatment: a world of paradoxes. *Patient Education and Counseling* 2003; 50:43-49.

De Kort SJ, Burgers JS, Willems DL. Value judgements that matter to patients remain implicit in oncology guidelines: an observational study. *Netherlands Journal of Medicine* 2009; 67:62-68.

Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014;10:45-54.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. [päivitetty 1.7.2013]. www.ema.europa.eu

Falcone A, Cremolini C, Masi G, ym. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 2013;31:(suppl; abstr 3505).

Fuchs CS, Marshall J ja Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-90.

Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, ym. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.

Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Järvinen H, Hänninen J, Taari K, Roine RP. Health-related quality of life in colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2013; 15:e215-e222.

Garattini L, De Vooren K, Zaniboni A. Ethics for end-of-life treatments: Metastatic colorectal cancer is one example. *Health Policy* 2013; 109:97-103.

Gaston CM, Mitchell G. Information giving and decision-making in patients with advanced cancer: A systematic review. *Social Science & Medicine* 2005; 61:2252-2264.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.

Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 2013;19:225-35.

Groenwold M, Petersen MA, Aaronson NK, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: A shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *European Journal of Cancer* 2006; 42:55-64.

Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I, et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: Resectability and safety in OLIV-IA. *J Clin Oncol*;2013;31 (suppl; abstr 3619).

Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011;30:682-9.

Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leigh N, MacLeod C, Tattersall HN. Communicating with realism and hope: Incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:1278-1288.

Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-80.

Heinemann V, von Weikerstahl LF, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.

Hershman DL, Wright JD, Lim E, Buono DL, Tsai WY, Neugut AI. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3592-9.

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523-9.

Hofman B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: A revision of the Socratic approach. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2014; 30:3-9

Hubbard G, Kidd L, Donaghy E. Preferences for involvement in treatment decision making of patients with cancer: A review of the literature. *European Journal of Oncology Nursing* 2008; 12:299-312.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

Janes R. "Miten minä voin parantua, jos te ette usko minun parantuvan?" Hoitolinjan valinnan ei-lääketieteelliset vaikutukset. *Duodecim* 1998; 114:2303-2308.

Janes R. Elämää on ilman solunsalpaajahoitoa – totta, tarua vai vallanko valhetta. *Duodecim* 2006; 122:2725-32

Jenkins VA, Trapala IS, Parlour L, Langridge CI, Fallowfield LJ. The views of patients and the general public about expensive anti-cancer drugs in the NHS: a questionnaire-based study. *J R Soc Med Sh Rep* 2011; 2:69

Järvinen HJ, Kouri M, Österlund P. Luku 28: Suoliston syöpä. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen PL, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L (toim). *Syöpätaudit*. Helsinki: Duodecim, 2013. S. 481-510.

Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.

Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.

Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, et al. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2008;13:1021-9.

Käypä hoito -suositus. Kuolevan potilaan oireiden hoito. *Duodecim* 2012.

Lehto U-S, Helander S, Aromaa A. Eturauhassyöpään sairastunut tarvitsee tietoa ja tukea. *Suomen Lääkärilehti* 2010; 65:3961-3968.

Lehto U-S, Tenhola H, Taari K, Aromaa A. Eturauhassyövän hoitojen haitat ja potilaiden tyytyväisyys. *Suomen Lääkärilehti* 2013; 68: 2997-3005.

Leighl NB, Shepherd HL, Butow PN, et al. Supporting treatment decision making in advanced cancer: A randomized trial of a decision aid for patients with advanced colorectal cancer considering chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2077-2084.

Linley WG, Hughes DA. Societal views on NICE cancer drug fund and value-based pricing criteria for prioritizing medicines: A cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Economics* 2013; 22:948-964.

Mileshkin L, Scofield PE, Jefford M. To tell or not to tell: The community wants to know about expensive anticancer drugs as a potential treatment option. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:5830-5837.

NORDCAN 2013. Verkossa: www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/frame.asp > Valitse syöpälaji: Paksusuoli > Valitse maa: Suomi > Hae. (21.1.2014)

Okamoto I, Wright D, Foster C. Impact of cancer on everyday life: a systematic appraisal of the research evidence. *Health Expectations* 2011; 15:97-111.

Passardi A, Scarpi E, Cavanna L. Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:suppl; abstr 3517.

Russell BJ, Ward AM. Deciding what information is necessary: do patients with advanced cancer want to know all the details. *Cancer Management and Research* 2011; 3:191-199

Rutten LJF, Arora NK, Bakos AD, Aziz N, Rowland J. Information needs and sources of information among cancer patients: a systematic review of research (1980-2003). *Patient Education and Counseling* 2005; 57:250-261.

Ryynänen OP, Myllykangas M, Kinnunen J, Takala J. Attitudes to health care prioritization methods and criteria among nurses, doctors, politicians and the general public. *Social Science & Medicine* 1999;49:1529-1539.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.

Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23:2479-2516.

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21):2240-2247.

Soini EJ, Kukkonen J, Myllykangas M, Ryynänen OP. Contingent valuation of eight new treatments: What is the clinician's and politician's willingness to pay? *Open Complementary Medicine Journal* 2012;4:1-11.

Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78:376-81.

Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191-8.

Tol J, Koopman M, Cats A. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.

van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25(Suppl 3):iii1-9.

Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:292-4.

Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D. Revisiting the Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group 80405 Trial: a phase III trial of chemotherapy and biologic agents for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:536-8.

Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, Schrag D. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 367:1616-1625.

Aiemmin julkaistut meta-analyysit (liite 4)

Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, Leibovici L ja Stemmer S. The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors—a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2013;8:e51780.

Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C ja Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:677-85.

Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011;43:286-94.

Hoyle M, Crathorne L, Peters J ym. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model (Provisional abstract) 2013.

Li S ja Chi P. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods (Structured abstract) 2011.

Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, ym. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:58,9966-29-58.

Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D ja Yu X. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28:501-9.

Macedo LT, da Costa Lima AB ja Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89,2407-12-89.

Ni TG, Guan QL, Wang N, Gao C, Zhou X ja Yang HT. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a systematic review of the efficacy and safety (Provisional abstract) 2010.

Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J ja Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005392. doi:CD005392.

Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J ja Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:1152-62.

Whyte S, Pandor A, Stevenson M ja Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2010;14:47-53.

LIITE 1. Biologiset lääkkeet etäpesäkkeisen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa -tutkimushanke.

Fimea käynnisti 2/2014 Kuopion yliopistollisen sairaalan Syöpäkeskuksen kanssa tutkimuksen biologisten lääkkeiden käytöstä ja vaikutuksista etäpesäkkeisen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena on selvittää biologisten lääkkeiden, erityisesti bevasitumabin, setuksimabin ja panitumumabin käyttöä ja vaikutuksia kliinisiin tapahtumiin, toimintakykyyn ja kustannuksiin toisiinsa ja solunsalpaajahoitoon verrattuna. Aineistona on Kuopion yliopistollisessa sairaalassa paksu- ja peräsuolisyöpään hoitoa saaneet potilaat, joilla todettiin metastasointi vuosina 2006–2013.

Tutkimuksen loppuraportti julkaistaan vuonna 2015. Tässä esitetään jakaumia potilaiden ominaisuuksista metastasoituneen taudin toteamisvaiheessa sekä elossaoloajasta syöpälääkityillä ja oireenmukaisesti hoidetuilla potilailla.

Taulukko 1. Potilaiden ominaisuudet metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän toteamisvaiheessa.

		Hoitolinja								
Ominaisuus		Kaikki			Syöpälääkitys			Oireenmukainen		
N		297			199			98		
		Med	Min	Maks	Med	Min	Maks	Med	Min	Maks
Ikä, vuosia		69,8	38,1	93,5	66,9	38,1	85,3	78,5	39,7	93,5
ECOG		1	0	4	1	0	3	2	0	4
Sukupuoli		n (%)			n (%)			n (%)		
	Mies	162 (55)			104 (52)			58 (59)		
	Nainen	135 (45)			95 (48)			40 (41)		
Krooninen sairaus										
	Yksi tai useampi	184 (62)			107 (54)			77 (79)		
	CVD	132 (44)			77 (39)			55 (56)		
	DM	54 (18)			33 (17)			21 (21)		
	Sidekudossairaus	42 (14)			25 (13)			17 (17)		
	Syöpä	20 (7)			12 (6)			8 (8)		
	Ulkustauti	13 (4)			8 (4)			5 (5)		

Med = mediaani; Min = minimi; Maks = maksimi.

Taulukko 2. Elosaoloaika hoitolinjan mukaan.

Hoitolinja	Aika metastasoinnin toteamisesta*, kk					
	N	Mediaani	Minimi	Maksimi	Keskiharvo	SD
Syöpälääkitys	167	13,9	0	62,9	17,7	13,6
Oireenmukainen	86	4,7	0	60,6	10,0	12,4
Yhteensä	253	11,4	0	62,9	15,1	13,7

* Määritetty seurannan aikana kuolleista (n = 253, 85 %). SD = keskihajonta.

Taulukko 3. Elossa olevien osuus 1-5 vuoden seurannassa hoitolinjan mukaan.

	Elossa		
Hoitolinja	Kyllä n (%)	Ei n (%)	Yhteensä
1 vuosi			
Syöpälääkitys	120 (63)	72 (37)	192
Oireenmukainen	26 (29)	64 (71)	90
Yhteensä	146 (52)	136 (48)	282
2 vuotta			
Syöpälääkitys	55 (30)	130 (70)	185
Oireenmukainen	11 (12)	78 (88)	89
Yhteensä	66 (24)	208 (76)	274
3 vuotta			
Syöpälääkitys	32 (18)	146 (82)	178
Oireenmukainen	5 (6)	84 (94)	89
Yhteensä	37 (14)	230 (86)	267
4 vuotta			
Syöpälääkitys	14 (8)	160 (92)	174
Oireenmukainen	3 (3)	85 (97)	88
Yhteensä	17 (6)	245 (94)	262
5 vuotta			
Syöpälääkitys	7 (4)	165 (96)	172
Oireenmukainen	2 (2)	86 (98)	88
Yhteensä	9 (3)	251 (97)	260

Taulukko 4. Hoitovalintojen jakautuminen syövän eri vaiheissa.

Lääke	1. linja n (%)	2. linja n (%)	3. linja n (%)	Yhteensä n (%)
N	297	176	110	297
Syöpälääkitys	199 (67)	130 (74)	50 (46)	199 (67)
Solunsalpaaja*	151 (51)	64 (37)	22 (20)	105 (35)
Biologinen lääke**	48 (16)	66 (37)	28 (26)	94 (32)***
Bevasitumabi	30 (10)	26 (15)	3 (3)	50 (17)
Setuksimabi	7 (2)	23 (13)	15 (14)	37 (12)
Panitumumabi	11 (4)	13 (7)	8 (7)	31 (10)
Aflibersepti	0 (0)	4 (2)	2 (2)	7 (2)
Oireenmukainen	98 (33)	46 (26)	60 (54)	98 (33)

* Pelkästään solunsalpaajaa saanut.

** Biologinen lääke yksin tai yhdessä solunsalpaajan kanssa.

*** Osa potilaista on saanut useampaa kuin yhtä biologista lääkettä.

LIITE 2. Paksu- ja peräsuolisyyöpä Suomessa vuosina 2008–2013.

Alla on esitetty paksu- ja peräsuolisyyöpään sairastuneiden määrä ja ilmaantuvuus sekä sairastuneiden ikäjakauma ja kuolleisuus vuosina 2008–2013 Syöpärekisterin antamien tilastojen mukaan. Lukuja tarkastellessa on syytä kiinnittää huomiota siihen, että alla olevat levinnyttä syöpää koskevat luvut sisältävät metastasoituneen syövän lisäksi myös imusolmukkeisiin levinneet muodot.

Taulukko 1. Paksu- ja peräsuolisyyövän vuosittainen ilmaantuvuus sukupuolen ja iän mukaan.

		Ikäryhmä							
Sukupuoli		< 65		65–69		70–		Kaikki	
Vuosi		N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000
Naiset									
2008		407	19	161	120	781	201	1349	21
2009		358	16	149	110	773	195	1280	19
2010		358	16	136	96	851	212	1345	19
2011		402	18	153	101	764	187	1319	20
2012		394	18	171	105	822	199	1387	20
Miehet									
2008		460	21	232	194	700	291	1392	28
2009		457	20	218	179	722	290	1397	28
2010		456	20	211	164	777	305	1444	27
2011		464	21	235	170	794	301	1493	28
2012		480	21	227	151	811	299	1518	28
Kaikki									
2008		867	20	393	157	1481	235	2741	24
2009		815	18	367	145	1495	232	2677	23
2010		814	18	347	130	1628	248	2789	23
2011		866	20	388	136	1558	232	2812	24
2012		874	20	398	128	1633	238	2905	24

Taulukko 2. Niiden paksu- ja peräsuolisyyöpään sairastuneiden jakauma, joilla syöpä levinnyt imusolmukkeisiin tai muualle elimistöön jo diagnosoitaessa, sukupuolen ja iän mukaan.

		Ikäryhmä						
Sukupuoli	< 65		65–69		70–		Kaikki	
Vuosi	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000
Naiset								
2008	277	13	119	89	473	122	869	14
2009	242	11	109	81	476	120	827	13
2010	241	11	90	64	548	137	879	13
2011	250	11	92	61	455	112	797	12
2012	190	9	80	49	378	91	648	9
Miehet								
2008	322	14	167	139	437	182	926	19
2009	312	14	149	123	474	191	935	19
2010	310	14	144	112	491	193	945	18
2011	270	12	154	111	475	180	899	17
2012	244	11	103	68	392	145	739	14
Kaikki								
2008	599	14	286	114	910	145	1795	16
2009	554	12	258	102	950	147	1762	16
2010	551	12	234	88	1039	158	1824	15
2011	520	12	246	86	930	139	1696	14
2012	434	10	183	59	770	112	1387	11

Taulukko 3. *Potilaiden ikäjakauma diagnosoitaessa.*

Vuosi	Kaikki				Ne joilla tauti levinnyt			
	Keskiarvo	SD	Minimi	Maksimi	Keskiarvo	SD	Minimi	Maksimi
2008	69,6	13,0	12	99	69,3	12,0	23	99
2009	70,1	13,0	4	102	69,9	12,1	24	102
2010	70,7	12,6	11	102	70,5	12,0	21	102
2011	70,1	12,8	9	99	70,3	11,8	23	97
2012	70,4	12,9	8	106	70,0	11,9	28	101

* SD = Keskihajonta.

Taulukko 4. *Paksu- ja peräsuolisyyvän vuosittainen kuolleisuus sukupuolen ja iän mukaan.*

Sukupuoli	Ikäryhmä							
	< 65		65–69		70–		Kaikki	
Vuosi	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000
Naiset								
2008	98	4,5	46	34,2	393	101,1	537	6,8
2009	118	5,4	52	38,4	400	101,1	570	7,2
2010	100	4,6	35	24,7	418	104,3	553	6,7
2011	117	5,4	62	41,0	418	102,6	597	7,2
2012	109	5,0	49	30,0	433	104,7	591	6,9
Miehet								
2008	162	7,2	56	47	328	136,3	546	11
2009	124	5,5	78	64	338	135,9	540	10
2010	131	5,8	68	53	394	154,5	593	11
2011	137	6,1	76	55	341	129,5	554	9,7
2012	127	5,7	92	61	398	146,7	617	10
Kaikki								
2008	260	5,9	102	40,5	721	114,6	1083	8,7
2009	242	5,5	130	51,3	738	114,5	1110	8,7
2010	231	5,2	103	38,8	812	123,9	1146	8,6
2011	254	5,7	138	48,0	759	113,1	1151	8,5
2012	236	5,3	141	45,5	831	121,3	1208	8,7

Taulukko 5. *Niiden paksu- ja peräsuolisyöpään vuosittainen kuolleisuus, joilla syöpä levinnyt imusolmukkeisiin tai muualle elmistöön jo diagnosoitaessa, sukupuolen ja iän mukaan.*

	Ikäryhmä							
Sukupuoli	< 65		65–69		70–		Kaikki	
Vuosi	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000	N	per 100000
Naiset								
2008	81	3,7	42	31,2	264	67,9	387	5,3
2009	103	4,7	44	32,5	298	75,3	445	5,9
2010	93	4,2	32	22,6	278	69,4	403	5,5
2011	107	4,9	47	31,1	304	74,6	458	5,9
2012	95	4,4	42	25,7	286	69,2	423	5,5
Miehet								
2008	137	6,1	48	40,1	235	97,7	420	8,4
2009	108	4,8	70	57,6	240	96,5	418	8,0
2010	113	5,0	57	44,3	309	121,2	479	8,6
2011	117	5,2	69	49,9	258	97,9	444	8,0
2012	101	4,5	68	45,2	258	95,1	427	7,4
Kaikki								
2008	218	4,9	90	35,7	499	79,3	807	6,8
2009	211	4,8	114	45,1	538	83,5	863	7,0
2010	206	4,6	89	33,5	587	89,5	882	7,0
2011	224	5,1	116	40,5	562	83,8	902	6,9
2012	196	4,4	110	35,4	544	79,4	850	6,4

LIITE 3. Selvitys metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän lääkehoidoista suomalaisissa sairaaloissa.

Osana tätä arviointihanketta lähetettiin viidelle yliopisto- ja viidelletoista keskussairaalan syöpäyksikölle Webropol-kysely metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän lääkehoidoista 17.2.2014. Kyselyyn saatiin vastaus kolmesta yliopisto- ja kuudesta keskussairaalaista (vastausosuus 45 %).

Vastausten mukaan metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitokäytäntö sairaaloissa perustuu kansainvälisiin ESMO- ja NCCN-suosituksiin, erityisvastuualueiden ohjeistuksiin sekä klinikoiden omiin käytäntöihin.

Ensilinjan lääkehoidon valintaan vaikuttavat potilaan kunto, perussairaudet, oireet, ikä, geenistatus (RAS, BRAF), taudin levinneisyys ja aggressiivisuus, hoidon odotettavissa oleva teho, siedettävyyden ja hinta. Toisessa ja kolmannessa linjassa lääkehoidon valinnassa painottuvat vielä enemmän potilaan kunto, taudin aggressiivisuus, aikaisempi syöpälääkitys, vaste aikaisemmille hoidoille, hoitojen siedettävyyden ja teho sekä elämänlaatu.

Taulukko 1 a. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoito merkitty yleisimmäksi valinnaksi metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ensilinjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX	1	4	5
FOLFIRI / XELIRI			
Muu solunsalpaaja	1		1
FOLFOX / XELOX + bevasitumabi		2	2
FOLFIRI / XELIRI + bevasitumabi	1		1
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi			
FOLFOX / XELOX + panitumumabi			
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi			

Taulukko 1 b. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoitoa käytetään metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ensilinjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX	2	6	8
FOLFIRI / XELIRI	1	5	6
Muu solunsalpaaja	2	3	5
FOLFOX / XELOX + bevasitumabi	2	6	8
FOLFIRI / XELIRI + bevasitumabi	3	4	7
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi	2	2	4
FOLFOX / XELOX + panitumumabi	2	3	5
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi		1	1
Muu biologinen lääke*	2	1	3

* Afiberseptiä käytetään kolmessa sairaalassa.

Taulukko 2 a. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoito merkitty yleisimmäksi valinnaksi metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän toisen linjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX		2	2
FOLFIRI / XELIRI	1	3	4
Muu solunsalpaaja			
FOLFOX / XELOX + bevasitsumabi	2		2
FOLFIRI / XELIRI + bevasitsumabi		1	1
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi			
FOLFOX / XELOX + panitumumabi			
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi			

Taulukko 2 b. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoitoa käytetään metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän toisen linjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX	2	4	6
FOLFIRI / XELIRI	2	5	7
Muu solunsalpaaja	1	2	3
FOLFOX / XELOX + bevasitsumabi	2	1	3
FOLFIRI / XELIRI + bevasitsumabi	2	4	6
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi	1	2	3
FOLFOX / XELOX + panitumumabi		1	1
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi	1	6	7
Muu biologinen lääkitys*	2	4	6

* Afliiberseptiä käytetään kolmessa sairaalassa.

Taulukko 3 a. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoito merkitty yleisimmäksi valinnaksi metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän kolmannen linjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX			
FOLFIRI / XELIRI			
Muu solunsalpaaja	22	33	56
FOLFOX / XELOX + bevasitsumabi			
FOLFIRI / XELIRI + bevasitsumabi			
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi			
FOLFOX / XELOX + panitumumabi			
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi			
Muu biologinen lääkitys*	11	33	44

* Afliiberseptiä käytetään kolmessa ja regorafenibiä kahdessa sairaalassa.

Taulukko 3 b. Niiden sairaaloiden (n = 9) määrät, joissa lääkehoitoa käytetään metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän kolmannen linjan hoitona.

Lääkehoito	Sairaala		
	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
FOLFOX / XELOX			
FOLFIRI / XELIRI			
Muu solunsalpaaja	22	33	56
FOLFOX / XELOX + bevasitsumabi			
FOLFIRI / XELIRI + bevasitsumabi			
FOLFOX / XELOX + setuksimabi			
FOLFIRI / XELIRI + setuksimabi			
FOLFOX / XELOX + panitumumabi			
FOLFIRI / XELIRI + panitumumabi			
Muu biologinen lääkitys*	33	67	100

* Afiberseptiä käytetään kolmessa ja regorafenibiä kahdessa sairaalassa.

Taulukko 4. Niiden potilaiden arvioidut määrät, jotka saavat bevasitsumabia, panitumumabia tai setuksimabia metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän.

Hoitolinja		Sairaala		
	Lääke	Yliopistosairaalat	Keskussairaalat	Kaikki
1. linja				
	Bevasitsumabi	10-70	0-70	0-70
	Setuksimabi	3-20	0-10	0-20
	Panitumumabi	0-25	5-30	0-30
2. linja				
	Bevasitsumabi	5-25	5-60	5-60
	Setuksimabi	2-20	0-15	0-20
	Panitumumabi	3-10	10-40	3-40
3. linja				
	Bevasitsumabi	0	0-20	0-20
	Setuksimabi	0-10	0-20	0-20
	Panitumumabi	0-30	0-40	0-40

Huom. Arvioita ei pyydetty afiberseptin ja regorafenibin suhteen, koska niiden käyttö on toistaiseksi sangen vähäistä ja ne eivät ole tässä raportissa arvioinnin kohteena.

LIITE 4. Kirjallisuuskatsaus (kliininen vaikuttavuus)

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tunnistaa ne satunnaistetut kokeet, joissa bevasitsumabin vaikutuksia oli tutkittu metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

Kelpoisuuskriteerit

Kirjallisuuskatsaukseen valittiin tutkimukset **taulukossa 1** raportoitujen kelpoisuuskriteerien perusteella.

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt kelpoisuuskriteerit PICOS-periaatteen mukaan luokiteltuna.

PICO	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
Väestö (P)	Metastasoitunutta paksu- tai peräsuolisyöpää sairastavat potilaat.	Potilaat, joiden kasvain on paikallinen tai syöpäsolut ovat levinneet ainoastaan lähimpiin imusolmukkeisiin (levinneisyysluokka I–III). Alle kymmenen potilasta tutkimushaarassa.
Arvioitava lääkehoito (I)	Bevasitsumabi yhdessä fluoropyrimidiiniä sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa	Bevasitsumabi monoterapia. Bevasitsumabi yhdessä setuksimabin tai panitumumabin kanssa.
Vertailuhoidot (C)	Solunsalpaajahoido. Setuksimabia tai panitumumabia sisältävä hoito.	Bevasitsumabi monoterapia. Bevasitsumabi yhdessä setuksimabia tai panitumumabia sisältävän hoidon kanssa. Regorafenibiä sisältävä hoito. Alfiberseptiä sisältävä hoito. Seuranta ilman solunsalpaajahoidoa.
Lopputulokset (O)	Kokonaiselossaoloaika (OS) Etenemisvapaa elossaolo (PFS) Vasteisuus (response rate) Haitat Elämänlaatu	
Tutkimusasetelma (S)	Satunnaistettu koe Faasi II tai III	Ei-satunnaistettu tutkimus

Kirjallisuushaku

Bevasitsumabihoidon vaikutuksia kuvaavat tutkimukset tunnistettiin hyödyntäen kolmea menetelmää:

1. **Julkaistuihin meta-analyyzeihin mukaan otetut tutkimukset.** Bevasitsumabihoidon vaikutuksia metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa on arvioitu lukuisissa järjestelmällisissä kirjallisuuskatsauksissa ja meta-analyyseissä. Julkaistuja meta-analyyseja, jotka perustuivat järjestelmälliseen katsaukseen, tunnistettiin kolmesta tietokannasta (**taulukko 2**).

Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat, vuoden 2008 jälkeen julkaistut, meta-analyysit. Sama arvioija poimi tiedot yksittäisten meta-analyysien tavoitteista, tuloksista ja analyyzeihin mukaan otetuista satunnaisetuista kokeista.

Taulukko 2. Eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat.

Tietokanta	Päiväys	Hakusana	Osumat
Science Direct	27.2.2014	TITLE-ABSTR-KEY((bevacizumab OR Avastin)) and ALL((meta-analy* OR metaanaly*))	230
PubMed	27.2.2014	(avastin OR bevacizumab)[Title/Abstract] AND (meta-analy* OR metaanaly)[All fields]	175
Cochrane • Database of Systematic Reviews • Abstracts of Reviews of Effect • Health Technology Assessment Database	27.2.2014	'bevacizumab in Title, Abstract, Keywords or "Avastin" in Title, Abstract, Keywords'	8 65 56

2. **Sidosryhmien nimeämät lähdeviitteet.** Arvioinnin alussa sidosryhmiä pyydettiin kommentoimaan arviointisuunnitelmaa:
www.fimea.fi/download/25521_Arviointisuunnitelma_versio2.pdf.

Kommenteissaan kolme lääkeyritystä (bevasitsumabin, panitumumabin ja setuksimabin myyntiluvan haltijat) sekä yksi erikoislääkäri nimesivät arvioinnin kannalta relevantteja tutkimuksia (sidosryhmien kommentit saatavilla Fimean kirjaamosta: kirjaa-mo(at)fimea.fi). Yksi arvioija (PR) tunnisti kommenteista ne satunnaistetut kokeet, jotka mahdollisesti täyttivät tässä arvioinnissa määritellyt kelpoisuuskriteerit.

3. **Clinical Trials -tietokannasta tunnistetut lähdeviitteet.** Keskeytettyjä, meneillään olevia ja julkaisematta jääneitä faasin III -tutkimuksia tunnistettiin Clinical Trials -tietokannasta (26.2.2014). Hakusanoina käytettiin "(bevacizumab OR Avastin) AND colorectal cancer"

Yksi arvioija (VK) kävi läpi tietokantahaun tulokset ja tunnisti ne tutkimukset, jotka mahdollisesti täyttivät tässä arvioinnissa määritellyt kelpoisuuskriteerit. Epäselvissä tilanteissa päätös tehtiin keskustelun konsensusena toisen arvioijan (PR) kanssa.

Arviointisuunnitelmassa nimettyjä muita tietokantoja (Current Controlled Trials ja EU Clinical Trials Register) ei läpikäyty arviointiin käytettävissä olevien resurssien niukkuuden takia.

Kirjallisuushaun tulokset

1. **Julkaistuihin meta-analyyseihiin mukaan otetut tutkimukset.** Vuoden 2008 jälkeen julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyyseiä tunnistettiin yhteensä 12 (**taulukko 3**). Aiemmin julkaistuissa meta-analyyseissä oli huomioitu yhteensä 12 eri satunnaistetun tutkimuksen tuloksia (**taulukko 4**).

Taulukko 3. Luettelo aiemmin julkaistuista meta-analyyseistä ja niiden tavoitteista.

Lähde	Tavoite
Whyte 2010	"This paper presents a summary of the evidence review group (ERG) report into the clinical effectiveness and cost-effectiveness of bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer based on the manufacturer's submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) as part of the single technology appraisal (STA) process."
Li 2011	"To assess the efficacy and safety of first-line standard chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer and to explore how to optimize therapeutic efficacy."
Wagner 2009	"To evaluate, in terms of efficacy and toxicity, the effect of antiangiogenic therapy - either alone or in combination with other targeted drugs - in addition to chemotherapy in patients with metastatic CRC."
Loupakis 2010	"Aim of quantifying the advantage provided in the daily practice by the use of bevacizumab-containing regimens as first-line treatments for mCRC patients."
Welch 2010	"To determine whether the evidence supports the addition of bevacizumab to cytotoxic chemotherapy for patients with locally advanced nonresectable or metastatic colorectal cancer who are considered candidates for systemic therapy."
Macedo 2012	"The objective of this meta-analysis is to gather current data and evaluate the effect of bevacizumab in first-line therapy, focusing on each backbone regimen."
Ni 2010	"To systematically assess the efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy agents as first-line therapy for metastatic colorectal cancer."
Cao 2009	"Meta-analysis was performed to better assess the efficacy and safety of bevacizumab with chemotherapy for mCRC"
Galfrascoli 2011	"The aim of this work is to quantify the overall risk of bevacizumab-related side effects in patients affected by advanced colorectal cancer and to compare them with its overall benefit."
Hoyle 2011¹	"To investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of panitumumab monotherapy and cetuximab (mono- or combination chemotherapy) for Kirsten rat sarcoma (KRAS) wild-type (WT) patients, and bevacizumab in combination with non-oxaliplatin chemotherapy, for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy."
Amit 2013	"We aimed to perform a meta-analysis of all available data regarding the efficacy and toxicity of Bevacizumab in metastatic solid tumors."
Lv 2013	"The purpose of assessing the feasibility and safety of BEV when adding to cytotoxic chemotherapy regimen (CTX) in the treatment of CRC"

¹ Kirjallisuuskatsauksessa ei tunnistettu yhtään bevasitumabihoitoitutumusta.

Taulukko 4. Aiemmin julkaistujen meta-analyysien tulokset ja analyysieihin mukaan otetut satunnaistetut kokeet.

Meta-analyysi	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)	AVF0780	AVF2107g	AVF2192	N016966	MAX-study	Stathapoulos 2010	E3200	CONFIRM 1	ARTIST	C08	Zeng 2006 (kinaksi)	Li 2007 (kinaksi)
Ensilinja														
Whyte 2010	0,83 (0,74–0,93)	0,79 (0,72–0,87)												
Li 2011	0,79 (0,61–0,97)	0,65 (0,42–0,88)	X	X		X								
Wagner 2009	0,81 (0,73–0,90)	0,61 (0,45–0,83)	X	X	X	X								
Loupakis 2010	0,78 (0,66–0,94)	0,62 (0,48–0,69)	X	X	X	X								
Welch 2010	0,79 (0,65–0,96)	0,63 (0,43–0,91)	X	X	X	X								
Macadeo 2009	0,84 (0,77 – 0,91)	0,72 (0,66–0,78)	X	X	X	X	X	X						
Ni 2010 (kiinaksi)	Ei raportoitu englanniksi	Ei raportoitu englanniksi	X	X	X	X							X	X
Toinen linja														
Wagner 2009	0,75 (0,63–0,89)	0,61 (0,51–0,73)							X	X				
Welch 2010	0,75 (0,63–0,89)	0,61 (0,50–0,74)							X					
Ensilinja ja toinen linja														
Cao 2009	0,77 (0,67–0,89)	0,66 (0,56–0,77)	X	X	X	X			X					
Galfrascoli 2011	0,80 (0,71–0,91)	0,62 (0,52–0,74)	X	X	X	X	X		X					
Amit 2013	0,82 (0,74–0,91)	0,68 (0,62–0,75)	X	X	X	X	X							
Lv 2013	0,78 (0,70–0,87)	0,59 (0,51–0,67)	X	X	X	X	X	X	X		X	X		

- Sidosryhmien nimeämät lähdeviitteet.** Sidosryhmien kommentaareista tunnistettiin yhteensä 34 satunnaistettua tutkimusta, jotka mahdollisesti täyttivät tässä arvioinnissa määritellyt kelpoisuuskriteerit (**taulukko 5**).
- Clinical Trials -tietokannasta tunnistetut lähdeviitteet.** Tietokantahaussa tunnistettiin yhteensä 10 uutta tutkimusta, jotka mahdollisesti täyttivät tässä arvioinnissa määritellyt kelpoisuuskriteerit (**taulukko 5**).

Kaikista tunnistetuista tutkimuksista (**taulukko 5**) arvioinnissa huomioitiin yhteensä 15 julkaistua tutkimusta. Lisäksi tunnistettiin neljä tutkimusta, joiden tulokset oli julkaistu osittain, ja yksi tutkimus, jonka tuloksia ei ollut julkaistu. Tässä yhteydessä julkaistulla tutkimuksella tarkoitetaan tutkimusta, jonka tulokset on julkaistu tieteellisessä lehdessä. Osittain julkaistulla tutkimuksella sellaista tutkimusta, jonka tuloksia on julkaistu esimerkiksi kongressiabstraktissa mutta ei artikkelia tieteellisessä lehdessä. Yksi tutkija (PR) poimi arvioinnissa tarvittavat tiedot yksittäisistä tutkimuksista. Toinen arvioija (VK tai TO) tarkisti poimitut tiedot. Epäselvissä tilanteissa päätös tehtiin konsensusena kahden arvioijan kesken.

Lista arvioinnista poissuljetuista tutkimuksista ja poissulkujen syistä on raportoitu **taulukossa 6**.

Taulukko 5. Julkaistuista meta-analyyseistä, sidosryhmien nimeämistä tutkimuksista ja *Clinical Trials* -tietokannasta tunnistetut tutkimukset.

Tutkimus	Meta-analyyseistä tunnistetut tutkimukset	Sidosryhmien nimeämät tutkimukset	Clinical Trials -tietokanta
Ensimmäinen linja			
AVF2107g (NCT00109070)	X	X	
ARTIST (NCT00642577)	X		
Stathapoulos 2010	X	X	
AVEX (NCT00484939)		X	
MAX (NCT00294359)	X	X	
AVF0780	X	X	
AVF2192 (NCT00109226)	X	X	
N016966 (NCT00069095)	X	X	
ITACa (NCT01878422) (julkaistu osittain)		X	
Toinen linja			
E3200 (NCT00025337)	X	X	
TML / ML18147 (NCT00700102)		X	
NCT00720512 (ei julkaistu)			X
Analyysit potilailla, joiden kasvain sisältää villityypin RAS-geeniä			
FIRE-3 (NCT00433927)		X	
PEAK (NCT00819780)		X	
GALGB (NCT00265850) (julkaistu osittain)			X
Alaryhmäanalyysit			
PACCE (NCT00115765)		X	
BICC-C		X	
TREE (NCT00399750)		X	
OLIVIA (NCT00778102) (julkaistu osittain)		X	
TRIBE (NCT00719797) (julkaistu osittain)		X	
NCT01640405 (meneillään)			X
NCT01279681 (meneillään)			X
Poissuljetut			
AIO-KRK-0207, ML21768 (NCT00973609)			X
ARIES (NCT00388206)		X	
ASPECTT (NCT01001377)		X	
AVF2107g (NCT00109070) (KRAS statuksen mukainen alaryhmäanalyysi)		X	
BEAT (MO18024)		X	
BRiTE (NCT00097578)		X	
CAIRO2 (NCT00208546)		X	
CAIRO3 (NCT00442637)		X	
CONFIRM 1 (NCT00056459)	X		
C-08 (NCT00096278)	X		
CRYSTAL		X	
FNCLCC ACCORD 13/0503 (NCT00423696)		X	
GERCOR DREAM (NCT00265824)		X	
HORIZON III (NCT00384176)		X	
Kabbinavar 2005		X	
Li 2007 (kiinaksi)	X		
MACRO TTD (NCT00335595)		X	
ML21440 (NCT00623805)			X
NCT00952029 (meneillään)			X
NCT00499369 (keskeytetty)			X
NCT00070122 (keskeytetty)			X

NCT00394992 (keskeytetty)			X
OBELICS (NCT01718873)			X
OPUS (NCT00125034)		X	
Pectasides 2012 (ACTRN12610000270011)		X	
Saltz 2012			
Souglakos 2012 (NCT00469443)			X
SPIRITT (NCT00418938)		X	
STEPP (NCT00332163)		X	
STRATEGIC-1 (NCT01910610) (meneillään)			X
Zeng 2006 (kiinaksi)	X		

Taulukko 6. Luettelo tästä arvioinnista poissuljetuista satunnaistetuista kokeista.

Lähde	Poissulun syy
AIO-KRK-0207, ML21768 (NCT00973609)	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi sisältävä ylläpitohoito • bevasitsumabi monoterapia ylläpitohoitona • seuranta ilman ylläpitohoitoa
ARIES (NCT00388206) Bendell J, ym. <i>Oncologist</i> 2012; 17: 1486-95.	Ei satunnaistettu havaintotutkimus
ASPECT (NCT01001377)	TUTKIMUSHAARAT: • setuksimabi • panitumumabi
AVF2107g (NCT00109070) KRAS-statusuksen mukainen alaryhmäanalyysi. Hurwitz H, ym. <i>Oncologist</i> 2009; 14: 22-28.	RAS-statusuksen (KRAS- (exon 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenit (exon 2,3 ja 4) mukaisia analyysejä ei raportoitu.
BEAT Van Cutsem E, ym. <i>Ann Oncol.</i> 2009; 20:1842-7.	Ei satunnaistettu havaintotutkimus
BRITE (NCT00097578) Groethy A, ym. <i>J Clin Oncol.</i> 2008; 26:5326-34.	Ei satunnaistettu havaintotutkimus
CAIRO2 (NCT00208546) Tol J, ym. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:563–72.	TUTKIMUSHAARAT: bevasitsumabi + kapesitabiini + oksaliplatiini bevasitsumabi + setuksimabi + kapesitabiini + oksaliplatiini
CAIRO3 (NCT00442637)	TUTKIMUSHAARAT: • ylläpitohoito bevasitsumabi + kapesitabiini • seuranta ilman ylläpitohoitoa
CONFIRM1 (NCT00056459) Hect J. <i>J Clin Oncol</i> 23:16S, 2005. (abstr LBA3).	TUTKIMUSHAARAT: • vatalanib + oksaliplatiini + 5FU + leukovoriini • oksaliplatiini + 5FU + leukovoriini
C-08 (NCT00096278) Allegra J, ym. <i>J Clin Oncol</i> 201331:359-364	POTILASRYHMÄ: • levinneisyysluokka II ja III
CRYSTAL (NCT00154102)	TUTKIMUSHAARAT: • setuksimabi + FOLFIRI • FOLFIRI
FNCLCC ACCORD 13/0503 study (NCT00423696) Ducreux M, ym. <i>Eur J Cancer</i> 2013; 49: 1236-45.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + XELIRI • bevasitsumabi + FOLFIRI
GERCOR DREAM (NCT00265824) Tournigand C, ym. <i>J Clin Oncol.</i> 2013; 31: Abstr 3515	TUTKIMUSHAARAT: • ylläpitohoito bevasitsumabi monoterapia • ylläpitohoito bevasitsumabi + erlotinibi
HORIZON III (NCT00384176) Schmoll H, ym. <i>J Clin Oncol.</i> 2012; 3: 3588-95.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + FOLFOX • cediranib + FOLFOX
Kabbinavar 2005 <i>J Clin Oncol.</i> 2005; 23: 3706-12.	Analyysi, jossa yhdistetty AVF0780, AVF2192 ja AVF2107g -tutkimusten tulokset.
Li 2007	Artikkeli kiinaksi
MACRO TTD -study (NCT00335595) Diaz-Rubio, ym. <i>Oncologist</i> 2012; 17: 15-25.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + XELOX • bevasitsumabi monoterapia
MAX (NCT00294359) KRAS- ja BRAF-statusuksen mukaiset alaryhmä-analyysit Price T, ym. <i>J Clin Oncol.</i> 2011; 29: 2675-2682.	RAS-statusuksen (KRAS- (exon 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenit (exon 2,3 ja 4) mukaisia analyysejä ei raportoitu.
ML21440 (NCT00623805) Yalcin S, ym. <i>Oncology.</i> 2013; 85: 328-35.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + XELOX taudin etenemiseen saakka • bevasitsumabi + XELOX kuuden syklin ajan, jonka jälkeen bevasitsumabi + kapesitabiini taudin etenemiseen saakka.

NCT00952029 (meneillään)	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi sisältävä ylläpitohoito • seuranta ilman ylläpitohoitoa
NCT00499369 (keskeytetty)	TUTKIMUSHAARAT: • setuksimabi + solunsalpaajahoito • bevasitsumabi + setuksimabi + solunsalpaajahoito
NCT00070122 (keskeytetty)	Potilaita, jotka sairastivat paikallisesti levinnyttä, uusiutunutta tai metastasoitunutta suolistosyöpää
NCT00394992 (keskeytetty)	Suolistosyövän liittännäishoitotutkimus TUTKIMUSHAARAT • bevasitsumabi + CAPOX R0 resektion jälkeen • CAPOX R0 resektion jälkeen
OBELICS (NCT01718873)	Tutkimus on käynnissä. TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi neljä päivää ennen solunsalpaajahoitoa • bevasitsumabi solunsalpaajahoidon ensimmäisenä päivänä
OPUS (NCT00125034)	TUTKIMUSHAARAT: • setuksimabi + FOLFOX4 • FOLFOX4
Pectasides 2012 (ACTRN12610000270011) <i>BMC Cancer</i> . 2012; 12: 271.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + XELIRI • bevasitsumabi + FOLFIRI
Saltz 2012 <i>Clin Colorectal Cancer</i> 2012;11:101–11.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + mFOLFOX6 • bevasitsumabi + setuksimabi + FU + leukovoriini
Souglakos 2012 (NCT00469443) <i>Br J Cancer</i> . 2012; 106:453-9.	TUTKIMUSHAARAT: • bevasitsumabi + CAPIRI • bevasitsumabi + FOLFIRI
SPIRITT (NCT00418938)	RAS-statusen (KRAS- (exon 2, 3 ja 4) ja NRAS-geenit (exon 2,3 ja 4) mukaisia analyysejä ei raportoitu.
STEPP (NCT00332163)	löhoidon ennaltaehkäisy panitumumabihoidossa.
STRATEGIC-1 (NCT01910610) (meneillään)	Tutkimuksen tavoite on määrittää paras järjestys syöpähoi- doille. HOITOSTRATEGIAT: • setuksimabi + FOLFIRI --> bevasitsumabi + oksaliplatiinia sisältävä solunsalpaajahoito. • bevasitsumabi + OPTIMOX --> bevasitsumabi + irinoteka- nia sisältävä solunsalpaajahoito --> Anti-EGFR –mabi irinotekaanin kanssa tai ilman.
Zeng 2006	Artikkeli kiinaksi

LIITE 5.
Arviointiin mukaan otettujen tutkimusten ominaispiirteet.

Study	AVF2107g (NCT00109070)
Reference	Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, ym. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2004;350:2335-42.
Other references	<p>Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, ym. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:183-9.</p> <p>Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, ym. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23:3502-8.</p> <p>Hurwitz HI, Yi J, Ince W, Novotny WF ja Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. <i>Oncologist</i> 2009;14:22-8.</p> <p>Ince WL, Jubb AM, Holden SN, ym. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2005;97:981-9.</p> <p>Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E ja Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23:3706-12.</p> <p>Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, ym. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. <i>Oncologist</i> 2008;13:1021-9.</p> <p>Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, ym. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007;99:1232-9.</p> <p>http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00109070</p>
Sponsor	Genentech
Methods	Phase III, RCT, 3-arm trial (after a prespecified interim safety analysis one arm was discontinued)
Location	164 sites (US, Australia, New Zealand)
Patient assignment	9/2000 - 5/2002
Cut-off date	Unclear
Inclusion criteria	<p>Histologically confirmed colorectal carcinoma with evidence of metastases.</p> <p>Bi-dimensionally measurable disease (minimum of two lesions).</p> <p>Age ≥18 years.</p> <p>ECOG performance status of 0 or 1.</p> <p>Life expectancy of >3 months.</p> <p>Adequate hematologic, hepatic, and renal function (including urinary excretion of ≤500 mg of protein per day).</p>
Exclusion criteria	<p>Prior chemotherapy or biologic therapy for metastatic disease (adjuvant or radiosensitizing use of fluoropyrimidines with or without leucovorin or levamisole more than 12 months before study entry was permitted).</p> <p>Receipt of radiotherapy within 14 days before the initiation of study treatment.</p> <p>Major surgery within 28 days before the initiation of study treatment.</p> <p>Clinically significant cardiovascular disease.</p> <p>Clinically detectable ascites.</p> <p>Pregnancy or lactation.</p> <p>Regular use of aspirin (more than 325 mg per day) or other nonsteroidal antiinflammatory agents.</p> <p>Preexisting bleeding diatheses or coagulopathy or the need for full-dose anticoagulation, and known central nervous system metastases.</p>
Participants	<p>n = 923 in the 3-arm phase</p> <p>n = 813 in the 2-arm phase</p> <p>Intervention (n = 402):</p> <p>age, mean: 59.5 yrs.</p> <p>>1 metastatic organs: 63%</p> <p>extent of disease: NR</p> <p>ECOG PS≥2: <1%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>Comparator1 (n = 411):</p> <p>age, mean: 59.2 yrs.</p> <p>>1 metastatic organs: 61%</p> <p>extent of disease: NR</p> <p>ECOG PS≥2: <1%</p> <p>RAS-status: not reported</p>

	Comparator2 (n = 110); after a prespecified interim safety analysis one arm was discontinued.	
	List of additional patient characteristics reported: sex, race, location of center, type of cancer, prior cancer therapy, median duration of metastatic disease	
Intervention	<p>In 6 week cycles: irinotecan 125 mg/m² (once weekly for 4 weeks) fluorouracil 500 mg/m² (once weekly for 4 weeks) leucovorin 20 mg/m² (once weekly for 4 weeks)</p> <p>AND</p> <p>bevacizumab 5 mg/kg (every 2 weeks)</p> <p>Median duration of treatment: 40.4 weeks</p> <p>Subsequent treatments: The rates of use of second-line therapies that may have affected survival, such as oxaliplatin or metastasectomy, were well balanced between the two groups. In both groups, approximately 50 percent of patients received some form of second line therapy; 25 percent of all patients received oxaliplatin, and less than 2 percent of patients underwent metastasectomy.</p>	
Comparators	<p>Comparator1: In 6 week cycles: irinotecan 125 mg/m² (once weekly for 4 weeks) fluorouracil 500 mg/m² (once weekly for 4 weeks) leucovorin 20 mg/m² (once weekly for 4 weeks)</p> <p>AND</p> <p>placebo</p> <p>Median duration of treatment: 27.6 weeks</p> <p>Subsequent treatments: The rates of use of second-line therapies that may have affected survival, such as oxaliplatin or metastasectomy, were well balanced between the two groups. In both groups, approximately 50 percent of patients received some form of second line therapy; 25 percent of all patients received oxaliplatin, and less than 2 percent of patients underwent metastasectomy.</p> <p>Comparator2: In 8 week cycles: fluorouracil 500 mg/m² (once weekly for 6 weeks) leucovorin 500 mg/m² (once weekly for 6 weeks) bevacizumab 5 mg/g (every 2 weeks) (after a prespecified interim safety analysis one arm was discontinued)</p>	
Outcomes (primary)	OS (survival was measured without regard to subsequent treatments)	
Outcomes (secondary)	<p>PFS (the time from randomization to progression or death during the study, with death during the study defined as any death that occurred within 30 days after the last dose of bevacizumab or chemotherapy)</p> <p>Objective response rates (complete and partial responses, patients without adequate follow-up data were categorized as having no response.)</p> <p>Duration of response</p> <p>QoI (FACT-C and CCS)</p> <p>Safety (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute, version 2, incidence of all adverse events, all serious adverse events, hypertension, thrombosis, bleeding of grade 3 or 4, and proteinuria, diarrhoea of grade 3 or 4, and changes from baseline in various laboratory values and vital signs.)</p>	
Duration of follow-up	96 weeks	
Subgroup analyses (a priori)	Age, sex, race, ECOG performance status, location of the primary tumour, presence or absence of prior adjuvant therapy, duration, of metastatic disease, number of metastatic sites, years since the diagnosis of colorectal cancer, presence or absence of prior radiotherapy, baseline tumour burden, and serum concentrations of albumin, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase	
Subgroup analyses (post-hoc)	Patients who received second-line treatment with oxaliplatin K-ras status	
Notes	-	
Risk of bias		
Item	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Low	Quote: "Eligible patients were assigned to treatment with the use of a dynamic randomization algorithm that was designed to achieve overall balance between groups... patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive..."
Allocation concealment	Low	See above
Blinding of participants and personnel	Unclear	Not reported
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be asso-

		ciated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoL)
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	High	Quote: "To monitor the safety...during the study in an unblinded fashion by the data-safety monitoring committee." "Interim analyses were conducted in an unblinded fashion by an independent data-monitoring committee."
Incomplete outcome data	Low High (QoL)	Quote: "Efficacy analyses were performed according to the ITT principle. Safety analyses included all patients who received at least one dose of study medication." Comment: Quality of life is reported for a considerably lower proportion of patients (for 247–249 patients out of 813)
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the published article have been reported.
Other bias	Unclear	Comment: The study was funded by pharmaceutical industry. Several authors reported being employees in pharmaceutical industry or affiliations with industry.

Study	ARTIST (NCT00642577, B020696)
Reference	Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, ym. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. <i>Chin J Cancer</i> 2011;30:682-9.
Other reference	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642577
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Methods	Phase III, Open label, RCT
Location	China (12 centers)
Patient assignment	07/2007 – 08/2008
Cut-off date	12/2010
Inclusion criteria	<p>≥ 18 years of age; Unresectable, histologically proven, measurable mCRC; ≥ 1 measurable lesion; ECOG PS ≤1; Life expectancy of >3 months; Creatinine clearance >50 mL/min and urine dipstick proteinuria ≤ 2+; those with proteinuria >2+ on dipstick urinalysis at baseline underwent 24h urine collection and were required to demonstrate ≤1 g protein/24 h; Adequate haematological function; INR ≤ 1.5; Activated partial thromboplastin time ≤1.5 xULN; Adequate hepatic function.</p>
Exclusion criteria	<p>Prior systemic therapy for advanced or metastatic disease; Prior adjuvant irinotecan or VEGF therapy; Adjuvant or neo-adjuvant treatment for non-metastatic disease in past 6 months; Untreated brain metastases; History or evidence of central nervous system disease; Clinically significant cardiovascular disease, myocardial infarction; unstable angina, congestive heart failure, arrhythmia requiring medication, or uncontrolled hypertension; Organ allografts requiring immunosuppressive therapy; Evidence of bleeding diathesis or coagulopathy; A serious nonhealing wound, ulcer, or bone fracture; History of abdominal fistula, gastrointestinal perforation, or intraabdominal abscess within the six months before enrollment; Ongoing treatment with aspirin (>325 mg/day) or other medications known to predispose patients to gastrointestinal ulceration.</p>
Participants	<p>Intervention (n = 139, randomized: n = 142): age, median (range): 53 (23-77) yrs. >1 metastatic organs: 58.3% extent of disease: not reported ECOG PS≥2: 0% RAS-status: not reported</p> <p>Comparator (n = 64, randomized: n = 72): age, median (range): 50 (22-72) yrs. >1 metastatic organs: 64.1% extent of disease: NR ECOG PS≥2: 0% RAS-status: NR</p> <p>List of additional patient characteristics reported: primary tumor site; previous</p>

	cancer therapy.	
Intervention	<p>mIFL in 6 week cycles: irinotecan 125 mg/m² (once weekly for 4 weeks) fluorouracil 500 mg/m² (once weekly for 4 weeks) leucovorin 20 mg/m² (once weekly for 4 weeks)</p> <p>AND</p> <p>bevacizumab 5 mg/kg (every 2 weeks)</p> <p>Mean (SD) duration of treatment: 6.2 (4.5) months, 4.7 (3.0) treatment cycles</p> <p>Treatment was continued until documented progressive disease, death, or unacceptable toxicity. If bevacizumab was discontinued permanently due to toxicity, the patient was allowed to continue with chemotherapy.</p> <p>Subsequent treatments: not reported.</p>	
Comparators	<p>mIFL in 6 week cycles: irinotecan 125 mg/m² (once weekly for 4 weeks) fluorouracil 500 mg/m² (once weekly for 4 weeks) leucovorin 20 mg/m² (once weekly for 4 weeks)</p> <p>Mean (SD) duration of treatment: 2.3 (1.8) months, 2.2 (1.2) treatment cycles</p> <p>Treatment was continued until documented progressive disease, death, or unacceptable toxicity. If chemotherapy was discontinued permanently because of toxicity, the patient was allowed to continue with bevacizumab therapy.</p> <p>Subsequent treatments: not reported.</p>	
Outcomes (primary)	<p>PFS rate at six months</p> <p>Duration of PFS (time from the date of randomization to the first date of documented disease progression or death due to any causes)</p>	
Outcomes (secondary)	<p>ORR (RECIST, best response documented from the start of treatment until disease progression or recurrence)</p> <p>Duration of response (time from the first documented complete or partial response to disease progression or death due to any cause).</p> <p>OS</p> <p>Safety (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3)</p>	
Duration of follow-up	Not reported.	
Subgroup analyses (a priori)	Not reported.	
Subgroup analyses (post-hoc)	Not reported.	
Notes	-	
Risk of bias		
Description	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	<p>Quote: Patients were assigned by central dynamic randomization in a ratio of 2:1</p> <p>Comment: Dynamic allocation methods aim to balance prognostic factors between treatment groups. It is unclear how dynamic randomization was done in practice.</p>
Allocation concealment	Unclear	See above
Blinding of participants and personnel	High	Comment: The study is designed as open label study.
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoL).
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Unclear	Comment: not reported
Incomplete outcome data	High	<p>Quote: "The primary population for all efficacy analyses, full analysis set (FAS) population, was defined as all patients enrolled into the study who received at least one dose of study medication and had at least one tumor assessment after randomization. The safety population was defined as all patients enrolled into the study who received at least one dose of study medication."</p> <p>Comment: Three patients (2%) in the intervention group and eight patients (11%) were excluded from the FAS population.</p>
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the study protocol have been reported.

Other bias	Unclear	<p>Quote: “This study was sponsored by Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd. Support for thirdparty writing assistance for this manuscript, furnished by Miller Medical Communications, was provided by F.HoffmannLa Roche.”</p> <p>Comment: Conflicts of interest have not been reported in the manuscript..</p>
-------------------	---------	---

Study	Stathopoulos 2010
Reference	Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, ym. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. <i>Oncology</i> 2010;78:376-81.
Other references	Boisen MK, Johansen JS, Larsen O ja Jensen BV. Comment on 'Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study'. <i>Oncology</i> 2011;80:138-9.
Sponsor	Not reported.
Methods	Phase III, RCT
Location	Single-center (Greece)
Patient assignment	09/2004 – 09/2008
Cut-off date	Not reported
Inclusion criteria	<p>Histologically confirmed colorectal cancer classified as stage IV;</p> <p>All patients had undergone prior surgery and the primary tumor was excised;</p> <p>Bidimensionally measurable disease on physical examination, X-rays or computed tomography;</p> <p>WHO performance status of 0–2;</p> <p>Expected survival ≥ 12 weeks;</p> <p>Adequate bone marrow reserves (leukocyte count $\geq 3,500 \mu l^{-1}$, platelet count $\geq 100,000 \mu l^{-1}$ and hemoglobin $\geq 10 g/dl^{-1}$);</p> <p>Adequate renal function (serum creatinine $\leq 1.5 mg dl^{-1}$);</p> <p>Liver function (serum bilirubin $\leq 1.5 mg dl^{-1}$);</p> <p>Serum transaminases ≤ 3 times of the upper limit of normal or ≤ 5 times the upper limit of normal in cases of liver metastases;</p> <p>Age ≥ 18 years.</p>
Exclusion criteria	Patients with a second malignancy.
Participants	<p>Intervention (n = 114):</p> <p>age, median (range): 67 (45-82)</p> <p>>1 metastatic organs: 37,7%</p> <p>extent of disease: stage IV</p> <p>PS (WHO)≥ 2: 25,4%</p> <p>RAS-status: NR</p> <p>Comparator (n = 108):</p> <p>age, median (range): 62 (30-87)</p> <p>>1 metastatic organs: 41,7%</p> <p>extent of disease: stage IV</p> <p>PS (WHO)≥ 2: 27,8%</p> <p>RAS-status: NR</p> <p>List of additional patient characteristics reported: gender, histology, site of metastases.</p>
Intervention	<p>In 3 week cycles:</p> <p>Bev 7,5 mg/m² 90min (day 1)</p> <p>Leu 200 mg/m² 4h (day 1)</p> <p>Iri 135 mg/m² 4h (day 1)</p> <p>5-Flu 500 mg/m² (day 1)</p> <p>Median duration of treatment: not reported.</p> <p>The number of planned cycles was 8. Patients who achieved response or stable disease remained without treatment until disease progression.</p> <p>Subsequent treatments: for patients with disease progression irinotecan was replaced with oxaliplatin 135 mg/m²</p>
Comparators	<p>In 3 week cycles:</p> <p>Leu 200 mg/m² 4h (day 1)</p> <p>Iri 135 mg/m² 4h (day 1)</p> <p>5-Flu 500 mg/m² (day 1)</p> <p>Median duration of treatment: not reported.</p> <p>The number of planned cycles was 8. Patients who achieved response or stable disease remained without treatment until disease progression.</p> <p>Subsequent treatments: for patients with disease progression irinotecan was replaced with oxaliplatin 135 mg/m². In both arms, the same percentage of patients was changed from irinotecan to oxaliplatin.</p>

Outcomes (primary)	OS	
Outcomes (secondary)	Complete response (RECIST, the disappearance of all measurable disease); Partial response (RECIST, 30% decrease in all measurable disease); Stable disease (no response nor progression) Progressive disease (20% increase in tumour burden and no complete response, partial response or stable disease documented before increased disease); Toxicity (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0).	
Duration of follow-up	Median (range): 36 mo (12-72 mo)	
Subgroup analyses (a priori)	Not reported	
Subgroup analyses (post-hoc)	Not reported	
Notes	Not registered in clinicaltrials.gov.	
Risk of bias		
Item	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Low	Quote: "The randomization of patients was performed according to the method of random permuted blocks within strata."
Allocation concealment	Unclear	Not reported.
Blinding of participants and personnel	High	Comment: Blinding is not mentioned, but the treatment regimen revealed allocation.
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoI)
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	High	Comment: Blinding is not mentioned, but the treatment regimen revealed allocation.
Incomplete outcome data	Low	Quote: "All patients were evaluable for survival, response rate and toxicity."
Selective reporting	Low	Comment: "The results for outcomes defined in the article have been reported."
Other bias	Low	None identified

Study	AVEX (NCT00484939, MO19286)
Reference	Cunningham D, Lang I, Marcuello E, ym. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2013;14:1077-85.
Other references	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00484939
Sponsor	Hoffman-La Roche
Methods	Phase III, RCT, open-label
Location	Multicentre (10 countries, 40 sites)
Patient assignment	7/2007 – 12/2010
Cut-off date	01/2012 03/2013 (Final safety analyses)
Inclusion criteria	Adult patients, ≥70 years of age. Histologically or cytologically confirmed cancer of the colon or rectum. Evidence of metastases. Diagnosis of colorectal cancer ≤ 6 months before start of study treatment. ≥1 measurable metastatic lesion. ECOG PS 0-2. Creatinine clearance of at least 30 mL/min. Life expectancy of ≥ 3 months. Patients who had previous adjuvant (or neoadjuvant for patients with rectal cancer) chemotherapy were eligible if it had been completed more than 6 months before start of study treatment. Eligible patients were not deemed to be candidates for combination chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin, or for curative resection of metastatic lesions, in the judgment of the treating investigator.
Exclusion criteria	Prior chemo therapy for metastatic colorectal cancer or adjuvant anti-VEGF treatment. Clinically significant cardiovascular disease. History of thromboembolic events within the previous 6 months;

	<p>History of proteinuria.</p> <p>Clinical evidence of brain metastases or a history of CNS disease (unless adequately treated).</p> <p>Present or recent use of daily aspirin (>325 mg per day), or other NSAIDs, or full-dose anticoagulants or thrombolytic drugs.</p> <p>History of other cancers in the previous 5 years.</p>
Participants	<p>Intervention (140): age, median (IQR): 76 yrs. (70–87) >1 metastatic organs: 14% extent of disease: reported as site of metastatic disease ECOG≥2: 7% RAS-status: NR</p> <p>Comparator (140): age, median (IQR): 77 yrs. (70–87) >1 metastatic organs: 17% extent of disease: reported as site of metastatic disease ECOG≥2: 9% RAS-status: NR</p> <p>List of additional patient characteristics reported: sex, ethnic origin, age group (cut-off 75 years), primary tumour location, previous adjuvant treatment, previous radiotherapy, surgical resection, time since diagnosis of primary disease, time since diagnosis of metastatic disease, history of medical condition and use of any concomitant drugs.</p>
Intervention	<p>In 3 week cycles Bev 7.5 mg/kg iv every 3 weeks (day 1) Cap 1000 mg/m² oral bid (day 1-14)</p> <p>Median duration of treatment (IQR): 5.8 (2.6–11.1)</p> <p>Dose modifications of capecitabine were allowed in case of grade 3-4 haematological or grade 2-4 non-haematological toxic effects. If toxic effects required temporary or definitive interruption of one of the two study drugs, treatment was to be continued with the remaining drug alone</p> <p>Subsequent treatments: received by 37.1% of patients (FU 17.1%, capecitabine 10.7%, irinotecan 6.4%, oxaliplatin 1.4%, bevacizumab 5.7%, panitumumab 0.7% cetuximab 2.9%)</p>
Comparators	<p>In 3 week cycles Cap 1000 mg/m² oral bid (day 1-14)</p> <p>Median duration of treatment (IQR): 4.2 (1.9–7.2)</p> <p>Dose modifications of capecitabine were allowed in case of grade 3-4 haematological or grade 2-4 non-haematological toxic effects. If toxic effects required temporary or definitive interruption of one of the two study drugs, treatment was to be continued with the remaining drug alone</p> <p>Subsequent treatments: received by 37.1% of patients (FU 17.9%, capecitabine 9.3%, irinotecan 5.0%, oxaliplatin 1.4%, bevacizumab 7.9%, panitumumab 4.3% cetuximab 2.9%)</p>
Outcomes (primary)	PFS (the time from random assignment to disease progression or death from any cause)
Outcomes (secondary)	<p>Best overall response (RECIST version 1.0, patient's best response from the start of treatment until disease progression or death)</p> <p>Duration of response</p> <p>Overall response</p> <p>Time to response</p> <p>Proportion of patients who achieved disease control</p> <p>OS</p> <p>Adverse events (the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0, numbers and proportions of patients in each treatment group experiencing any adverse event, any grade 3 or worse adverse event, any treatment-related adverse event, any adverse event leading to dose interruption or modification, any adverse event leading to discontinuation, any serious adverse event, any treatment-related serious adverse event, any adverse event leading to death, and any adverse event of special interest to bevacizumab or chemotherapy)</p> <p>Laboratory parameters</p> <p>Vital signs</p>
Duration of follow-up	<p>Intervention: 24.8 mo (IQR 15.1–37.7)</p> <p>Comparator: 21.6 mo (IQR 12.8–31.9)</p>
Subgroup analyses (a priori)	Not reported
Subgroup analyses (post-hoc)	Sex, age groups (<75, ≥75), baseline ECOG PS (0, ≥1), previous adjuvant treatment (no, yes), Liver metastase only (no, yes), surgical resection (no, yes), location of primary disease (colon only, rectum and colon only, rectum only)
Notes	<p>In the trial report posted on www.clinicaltrials.com, it is reported, that there are 55 study locations. However, the number of enrolled patients is almost the same (280 vs 281).</p> <p>Slow recruitment resulted in a protocol amendment that reduced the power of the</p>

	study from 96% to 80%. Included only patients of 70 years of age or more.	
Risk of bias		
Item	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Low	Quote: "Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice-response system to each treatment group, with stratification by ECOG performance status ... and geographical region."
Allocation concealment	Low	See above.
Blinding of participants and personnel	High	Quote: "The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators."
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoL)
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	High	Quote: "The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators."
Incomplete outcome data	Low	Quote: "All efficacy analyses were based on the ITT population. The ITT was defined as all patients randomly assigned, irrespective of whether any dose of study treatment was given. The safety population was defined as patients who received at least one dose of study treatment."
Selective reporting	Low	Comment: Predefined outcomes are reported.
Other bias	Unclear	Study was funded by pharmaceutical industry. The study sponsor was involved in the study design and in the collection, analysis, and interpretation of data.

Study	MAX-study (NCT00294359, AG0501CR)
Reference	Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, ym. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:3191-8.
Other reference	<p>Carter HE, Zannino D, John Simes R, ym. The cost effectiveness of bevacizumab when added to capecitabine, with or without mitomycin-C, in first line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the Australasian phase III MAX study. <i>Eur J Cancer</i> 2014;50:535-43.</p> <p>Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, ym. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2011;29:2675-82.</p> <p>Price TJ, Zannino D, Wilson K, ym. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. <i>Ann Oncol</i> 2012;23:1531-6.</p> <p>Stockler M, Zannino K, Wilson K, ym. Patient Related Outcomes (PRO) in a Randomized Trial of First-line Chemotherapy with Capecitabine (C), Bevacizumab (B), and Mitomycin-C (M) for Metastatic Colorectal Cancer: The AGITG MAX Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:e14036.</p> <p>Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, ym. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. <i>Ann Oncol</i> 2011;22:1834-8.</p> <p>http://clinicaltrials.gov/show/NCT00294359</p>
Sponsor	The Australasian Gastro-Intestinal Trials Group
Methods	Open-label, phase II/III, RCT
Location	Multicentre (43 institutions in Australia, New Zealand, and the United Kingdom)
Patient assignment	07/2005–06/2007
Cut-off date	02/2009
Inclusion criteria	<p>Histological diagnosis of colorectal cancer.</p> <p>Metastatic disease that is not resectable.</p> <p>Age ≥ 18 years.</p> <p>Any patient in whom the investigator considers capecitabine monotherapy appropriate.</p> <p>ECOG PS ≤ 2.</p> <p>Life expectancy ≥12 weeks.</p>

	No prior chemotherapy except for adjuvant chemotherapy (≥6 months before relapse). Adequate bone marrow, renal and hepatic function.
Exclusion criteria	Uncontrolled clinically significant cardiac disease, hypertension, arrhythmias, or angina pectoris. Acute myocardial infarction or cerebrovascular accident within 12 months. Regular aspirin use greater than 325 mg/d or regular use of NSAIDs. CNS metastases. Active bleeding disorders within 3 months. Major surgical procedure within 28 days. Serious nonhealing wound, ulcer, or bone fracture. 24-hour urinary protein greater than 2 g in 24 hours. Pregnancy. Prior history of other malignancy (except those treated with curative intent > 2 years previously without evidence of relapse).
Participants	Intervention (capecitabine + bevacizumab, n = 157): age, median (range): 67 (32-85) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: reported as local disease or site of metastases ECOG PS≥2: 8% RAS-status: only KRAS and BRAF status reported. Comparator (capecitabine, n = 156): age, median (range): 69 (37-86) >1 metastatic organs: NR extent of disease: reported as local disease or site of metastases ECOG PS≥2: 4% RAS-status: only KRAS and BRAF status reported. Comparator (capecitabine + mitomycin, n = 158): Excluded from this assessment. List of additional patient characteristics reported: sex, capecitabine dosage, prior adjuvant treatment, primary site, primary tumour resected, any metastases, resected.
Intervention	In 3 week cycles: Bev 7.5 mg/m ² (day 1) Cap 1.25g/m ² oral bid (day 1-14). However, a predefined dose of 1 g/m ² was administered to 67% of patients. Median duration of treatment (range): 10 (1–57) cycles Subsequent treatments: 62% received subsequent systemic therapy of some kind. 17% received all active chemotherapy agents (i.e., oxaliplatin, irinotecan and a fluoropyrimidine). Bevacizumab and epidermal growth factor receptor–targeted agents were rarely used after progression.
Comparators	In 3 week cycles: Cap 1.25 g/m ² oral bid (day 1-14). However, a predefined dose of 1 g/m ² was administered to 66% of patients. Median duration of treatment (range): 8 (1–36) cycles. Subsequent treatments: 62% received subsequent systemic therapy of some kind. 17% received all active chemotherapy agents (i.e., oxaliplatin, irinotecan and a fluoropyrimidine). Bevacizumab and epidermal growth factor receptor–targeted agents were rarely used after progression.
Outcomes (primary)	Phase II: treatment related toxicity Phase III: PFS (RECIST, documented evidence of disease progression or death as a result of any cause)
Outcomes (secondary)	RR (RECIST, version 1.0) OS , Toxicity (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.) QOL (EQ-5D, Utility-Based Quality of Life Questionnaire–Cancer, and Chemotherapy Acceptability Questionnaire) Symptoms of disease. Cost of therapy and assessment of gain in quality-adjusted PFS.
Duration of follow-up	30.8 mo
Subgroup analyses (a priori)	Quote: “Prespecified subgroup analyses determined whether treatment effects of combined CB and CBM versus capecitabine on PFS differed significantly... to ascertain whether clinical or laboratory characteristics were associated with greater clinical efficacy with bevacizumab.” Comment: However, these subgroups were not specified in the methods. Results of following subgroup analyses were reported: ECOG PS (0, ≥1), primary tumour resected (no, yes), No. of metastatic sites (<2, ≥2), alkaline phosphate (<140, ≥140U), Serum bilirubin(<14, ≥14 μmol/l).
Subgroup analyses (post-hoc)	KRAS and BRAF gene mutation status. Elderly patients.
Notes	Patients were randomly assigned to capecitabine (C); capecitabine plus bevacizumab (CB); or capecitabine, bevacizumab, and mitomycin (CBM). This assessment only covers the comparison between C and CB.

	Investigator-initiated trial.	
	Inclusion criteria included metastatic disease, but 33–35% had no metastases. It is mentioned that this is first-line treatment study, but prior chemotherapy was allowed at least 6 months before relapse.	
Risk of bias		
Item	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Quote: “Patients were randomly assigned to capecitabine; capecitabine plus bevacizumab (CB); or capecitabine, bevacizumab, and mitomycin (CBM).” Comment: It was not specified how randomization was done.
Allocation concealment	Unclear	NR
Blinding of participants and personnel	High	Quote: “The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicentre, phase III, randomized study.”
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoL).
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	High	Quote: “Key patient data including date of radiologic progression were verified at each participating institution...any unknown responses were reviewed by an independent, blinded clinician. An independent auditor audited 10% of patients at 47% of institutions.” Comment: It seems that outcome assessment was not blinded in the central review.
Incomplete outcome data	Low High (QoL)	Quote: “All comparisons were by intention to treat.” Comment: However, 409 patients completed PRO (patient reported outcomes) questionnaire before and during the treatment.
Selective reporting	Unclear	Comment: The results for PFS, OS, RR and toxicity outcomes defined in the methods have been reported. However, detailed analyses of QoL were to be reported separately, but these reports have not been published.
Other bias	Unclear	Comment: The study is reported to be investigator initiated. Several authors reported roles of consultant or advisory as well as honoraria, research funding and other remuneration in relation with or received from Roche or Roche International.

Study	AVF0780
Reference	Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, ym. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2003;21:60-5.
Other reference	Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, ym. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. <i>Cancer</i> 2004;101:77-82. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz H, Bergsland E ja Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23:3706-12. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, ym. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007;99:1232-9.
Sponsor	Genentech
Methods	Phase II, RCT
Location	US, 36 sites
Patient assignment	06/1998 – 11/1998
Cutt-of date	not reported
Inclusion criteria	Histologically confirmed colorectal carcinoma. Evidence of bi-dimensionally measurable disease with metastases more than 1 cm ² . ECOG PS of 0 or 1. Life expectancy ≥ 3 months. ≥ 18 years of age.
Exclusion criteria	Prior chemotherapy (other than adjuvant fluoropyrimidines in combination with FU/LV and/or levamisole > 12 months before day 0). Prior radiotherapy or major surgery within 28 days before day 0. Serous nonhealing wounds. Ulcers.

	<p>Bone fractures.</p> <p>Clinically significant cardiovascular or peripheral vascular disease.</p> <p>A major surgical procedure within 28 days before day 0.</p> <p>Recent or current use of oral and parenteral anticoagulants, or aspirin.</p> <p>Adequate hematologic, hepatic, and renal function was required.</p> <p>Pregnant or lactating women.</p>	
Participants	<p>Intervention (bev 5 mg/kg, n = 35):</p> <p>age, mean: not reported</p> <p>>1 metastatic organs: 43%</p> <p>extent of disease: not reported</p> <p>ECOG PS≥2: 0%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>Intervention (bev 10 mg/kg, n = 33):</p> <p>age, mean: not reported</p> <p>>1 metastatic organs: 48%</p> <p>extent of disease: not reported</p> <p>ECOG PS≥2: 3%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>Comparator (n = 33):</p> <p>age, mean: not reported</p> <p>>1 metastatic organs: 36%</p> <p>extent of disease: not reported</p> <p>ECOG PS≥2: 0%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>List of additional patient characteristics reported: sex, prior cancer therapy, sites of metastases, baseline albumin.</p>	
Intervention	<p>In 8 week cycles:</p> <p>LV, 500 mg/m² 2 h (once weekly for 6 weeks)</p> <p>FU, 500 mg/m2 by IV bolus 1 hour after initiation of the LV infusion (once weekly for 6 weeks)</p> <p>AND</p> <p>Bev 5 or 10 mg/kg 90min (or 60 to 30 min) (every 2 weeks)</p> <p>Median duration of treatment: not reported</p> <p>Treatment was to be continued until disease progression or for up to 48 weeks, whichever occurred first.</p> <p>Subsequent treatments: not reported</p>	
Comparators	<p>In 8 week cycles:</p> <p>LV, 500 mg/m² 2 h (once weekly for 6 weeks)</p> <p>FU, 500 mg/m2 by IV bolus 1 hour after initiation of the LV infusion (once weekly for 6 weeks)</p> <p>Median duration of treatment: not reported</p> <p>Treatment was to be continued until disease progression or for up to 48 weeks, whichever occurred first.</p> <p>Patients in the control arm who experienced disease progression were given the option of receiving monotherapy with 10 mg/kg bevacizumab every 2 weeks (cross-over 66%)</p>	
Outcomes (primary)	<p>Time to disease progression</p> <p>Best (confirmed) tumor response rate (complete or partial response).</p>	
Outcomes (secondary)	<p>Overall survival</p> <p>Duration of response.</p>	
Duration of follow-up	<p>Not reported</p>	
Subgroup analyses (a priori)	<p>None specified.</p>	
Subgroup analyses (post-hoc)	<p>Cross-over patients.</p>	
Notes	<p>-</p>	
Risk of bias		
Item	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	<p>Quote: "Eligible patients were randomly assigned to one of the following three treatment arms: one control arm (FU/LV alone) and two bevacizumab plus FU/LV arms."</p> <p>Comment: It was not specified how randomization was done.</p>
Allocation concealment	Unclear	not reported
Blinding of participants and personnel	Unclear	not reported

Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Quote: The primary analyses of disease status were based on blinded assessments of an independent review facility. Responses were confirmed ≥ 4 weeks after initial documentation.
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Low	See above
Incomplete outcome data	Unclear	Comment: It was not specified whether ITT principle was appropriately followed.
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the published article have been reported.
Other bias	Unclear	Comment: The study was funded by pharmaceutical industry.

Study	AVF2192 (NCT00109226)
Reference	Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, ym. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-705.
Other reference	<p>Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E ja Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3706-12.</p> <p>Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S ja Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009;27:199-205.</p> <p>Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, ym. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Oncologist 2008;13:1021-9.</p> <p>Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, ym. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst 2007;99:1232-9.</p> <p>http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00109226</p>
Sponsor	Genentech Inc
Methods	Phase II, RCT
Location	Multicenter (US, Australia, New Zealand, 60 sites)
Patient assignment	08/2000 – 07/2002
Cutt-of date	09/2003
Inclusion criteria	<p>Histologically confirmed, previously untreated, measurable metastatic colorectal carcinoma.</p> <p>Patients who are not optimal candidates to receive first-line irinotecan-containing therapy.</p> <p>At least one of the following criteria to be eligible for study entry: age ≥ 65 years. ECOG PS of 1 or 2; albumin ≤ 3.5 g/dL; prior radiotherapy to the abdomen or pelvis.</p>
Exclusion criteria	<p>Major surgical procedure, open biopsy, or significant traumatic injury within 28 days prior study entry.</p> <p>Anticipation of need for major surgical procedure during the course of the study.</p> <p>Current or recent use of oral or parenteral anticoagulants, thrombolytic agents, aspirin (>325 mg/day) or NSAIDs.</p> <p>Serious, nonhealing wound, ulcer, or bone fracture.</p> <p>History or evidence of CNS metastases.</p> <p>Pregnancy or lactation.</p> <p>Proteinuria at baseline or clinically significant impairment of renal function.</p>
Participants	<p>Intervention (bev 5 mg/kg, n = 104):</p> <p>age, mean: 71.3</p> <p>>1 metastatic organs: 62%</p> <p>extent of disease: not reported</p> <p>ECOG PS≥ 2: 8%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>Comparator (n = 105):</p> <p>age, mean: 70.7</p> <p>>1 metastatic organs: 70%</p> <p>extent of disease: not reported</p> <p>ECOG PS≥ 2: 6%</p> <p>RAS-status: not reported</p> <p>List of additional patient characteristics reported: sex, race, cancer type, prior cancer therapy, albumin.</p>

Intervention	<p>In 8 week cycles: LV, 500 mg/m² 2 h (once weekly for 6 weeks) FU, 500 mg/m² by IV bolus 1 hour after initiation of the LV infusion (once weekly for 6 weeks)</p> <p>AND</p> <p>Bev 5 mg/kg (every 2 weeks)</p> <p>Median duration of treatment: 31 weeks</p> <p>Patients who had a confirmed complete response or experienced unacceptable toxicity as a result of chemotherapy treatment were allowed to discontinue FU/LV and continue receiving bevacizumab alone as first-line treatment.</p> <p>Subsequent treatments: Patients could receive any second-line treatment at the discretion of the investigator. Only patients who had been randomly assigned to the bevacizumab group could receive bevacizumab as a component of second-line treatment.</p> <p>Subsequent therapies were used in approximately 50% of patients in both groups, More patients in the FU/LV/placebo group were treated with the active agents iri-notecan and oxaliplatin.</p>	
Comparators	<p>In 8 week cycles: LV, 500 mg/m² 2 h (once weekly for 6 weeks) FU, 500 mg/m² by IV bolus 1 hour after initiation of the LV infusion (once weekly for 6 weeks)</p> <p>Median duration of treatment: 23 weeks</p> <p>Chemotherapy was continued until study completion (96 weeks) or disease progression.</p> <p>Subsequent treatments: Patients could receive any second-line treatment at the discretion of the investigator. Only patients who had been randomly assigned to the bevacizumab group could receive bevacizumab as a component of second-line treatment.</p> <p>Subsequent therapies were used in approximately 50% of patients in both groups, More patients in the FU/LV/placebo group were treated with the active agents iri-notecan and oxaliplatin.</p>	
Outcomes (primary)	Duration of OS (time from random assignment to death)	
Outcomes (secondary)	<p>PFS (RECIST, time from random assignment to the earlier of disease progression or death)</p> <p>ORR (RECIST, complete or partial)</p> <p>Response duration (RECIST)</p> <p>QoI (FACT-C QOL)</p>	
Duration of follow-up	96 weeks. After completing the study, patients were followed up for any subsequent treatment and survival every 4 months until death, loss to follow-up or termination of the study.	
Subgroup analyses (a priori)	None specified.	
Subgroup analyses (post-hoc)	<p>Sex</p> <p>Age</p> <p>Location of primary tumor</p> <p>Prior adjuvant therapy</p> <p>Prior radiotherapy</p> <p>ECOG performance status</p> <p>No. of metastatic disease sites</p> <p>Baseline albumin</p>	
Notes	-	
Risk of bias		
Description	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Low	<p>Quote: “An interactive voice response system was used to randomly assign eligible patients to one of two treatment groups... A dynamic randomization algorithm was utilized to achieve balance overall and within each of the following categories: study center, baseline ECOG PS (0 v ≥ 1), site of primary disease (colon v rectum), and number of metastatic sites (1 v > 1).”</p>
Allocation concealment	Low	See above
Blinding of participants and personnel	Unclear	<p>Quote: “At the time of disease progression, patients were unblinded to their treatment assignment and could receive any second-line treatment at the discretion of the investigator.”</p> <p>Comment: It is unclear whether personnel were blinded to the outcome assessment.</p>
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	<p>Quote: “Tumor response or progression was determined by both the investigator and an independent radiology facility (IRF)... The</p>

		IRF assessment was performed without knowledge of the treatment assignment or investigator assessment."
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Low	See above
Incomplete outcome data	Low High (for QoL)	Quote: "Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat population, defined as all randomly assigned patients. Safety analyses included all patients who received at least one dose of study drug." "FACT-C scores were available for at baseline and at least one postbaseline visit for 77 patients in the FU and LV plus placebo arm and for 89 patients in the FU and LV plus BV arm."
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the published article have been reported.
Other bias	Unclear	Comment: Several authors reported employment or roles of consultant or advisory as well as honoraria or stock ownership from Genentech.

Study	N016966 (NCT00069095)
Reference	Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, ym. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:2013-9.
Other references	Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, ym. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: N016966 updated results. <i>Br J Cancer</i> 2011;105:58-64. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069095 www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=N016966 www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=N016966
Sponsor	Hoffman-La Roche Ltd
Methods	Phase III, RCT, 2x2 factorial design
Location	Multicentre (32 countries, 216 centres)
Patient assignment	02/2004-02/2005
Cut-off date	31.1.2006 (main analysis) 31.1.2007 (OS)
All inclusion criteria	Adult patients ≥ 18 years of age. Metastatic colorectal cancer. ≥ 1 target lesion. ECOG PS≤1. Life expectancy > 3 months.
Pivotal exclusion criteria	Previous treatment with oxaliplatin or bevacizumab. Previous systemic chemotherapy or immunotherapy for advanced or metastatic disease. Progressive disease during or within 6 months of completion of previous adjuvant therapy. Pregnant or breast-feeding women. Clinically significant cardiovascular disease. Clinically detectable ascites. Use of full-dose anticoagulants or thrombolytics. Known CNS metastases. Serious nonhealing wound. Ulcer, or bone fracture. Clinically significant bleeding diathesis or coagulopathy. Proteinuria ≥ 500 mg/24 hours.
Participants	Intervention (n = 699): age, median (range): 60.0 (18-86) >1 metastatic organs: 60% extent of disease: 36% local regional, metastatic 64% ECOG≥2: <1% RAS-status: not reported Comparator (n = 701): age, median (range): 60.0 (18-83) >1 metastatic organs: 58% extent of disease: 40% local regional, metastatic 60% ECOG≥2: 0 % RAS-status: not reported List of additional patient characteristics reported: sex, primary tumour site, stage at first diagnosis, no. of metastatic sites, alkaline phosphatase, prior adjuvant therapy
Intervention	FOLFOX-4 + Bev 5 mg/kg 30-90 min (day 1) in 2 week cycles or XELOX + Bev 7,5 mg/kg (day 1) 30-90 min in 3 week cycles Median duration of treatment: 190 days

	<p>If one of the regimen components was discontinued, treatment could be continued with the remaining components. However, this course of action was rarely taken and in practice the whole therapy was discontinued.</p> <p>Subsequent treatments: received by 46% of patients (irinotecan 34%, FU 23%, capecitabine 8%, cetuximab 9% and bevacizumab 3%)</p>	
Comparators	<p>FOLFOX-4 + placebo in 2 week cycles Oxa 85 mg/m2 iv 2h (day 1) Leu 200 mg/m2 iv 2h (day 1 and 2) 5-Flu 400mg/m2 iv bolus, 600mg/m2 (day 1 and 2)</p> <p>OR</p> <p>XELOX + placebo in 3 week cycles Oxa 130 mg/m2 iv 2h (day 1) Cap 1000 mg/m2 oral bid (day 1-14)</p> <p>Median duration of treatment: 176 days</p> <p>If one of the regimen components was discontinued, treatment could be continued with the remaining components. However, this course of action was rarely taken and in practice the whole therapy was discontinued.</p> <p>Subsequent treatments: received by 53% of patients (irinotecan 42%, FU 31%, capecitabine 7%, cetuximab 12% and bevacizumab 5%)</p>	
Outcomes (primary)	PFS or death (RECICST, assessed by the investigator)	
Outcomes (secondary)	<p>PFS or death (RECICST, assessed by the independent review committee), BOR (RECICST, assessed by the investigator), BOR (RECICST, assessed by the independent review committee), OS Time to response (RECICST, assessed by the investigator), Duration of response (RECICST, assessed by the investigator), Duration of complete response (RECICST, assessed by the investigator), Time to treatment failure (RECICST, assessed by the investigator), Adverse events (graded according to national Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3. Predefined Aes: proteinuria, hypertension, wound healing complications, thromboembolic events, gastrointestinal perforation, abscess or fistula, and bleeding)</p>	
Duration of follow-up	median: 15.6 months (main analysis) median: 27.6 months (OS)	
Subgroup analyses (a priori)	not reported	
Subgroup analyses (post-hoc)	According to Cassidy et al an exploratory analysis of OS was performed to control for any possible crossover effects of FOLFOX in patients who received XELOX as their first-line regimen.	
Notes	-	
Risk of bias		
Item	Author's judgment	Description
Adequate sequence generation?	Low	Quote: "Patients were randomly assigned to treatment using an interactive voice response system. Randomization was stratified by region, ECOG performance status, liver as a metastatic site, alkaline phosphatase level, and number of metastatic sites (organs)."
Allocation concealment	Low	See above.
Blinding of participants and personnel	Unclear	<p>Quote: "The study commenced as a 2-arm, open-label, randomized Phase III comparison of XELOX versus FOLFOX-4. The protocol was amended to a placebo-controlled, double-blind (for bevacizumab), randomized, 2x2 factorial design, and bevacizumab or placebo were added to both treatment groups."www.rocche-trials.com)</p> <p>Comment: It's not clarified which parties are blinded (participants, personnel, outcome assessors)</p>
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoI)
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Unclear	Comment: It's not clarified which parties are blinded (participants, personnel, outcome assessors)
Incomplete outcome data	Low	<p>Quote: "The intent-to-treat (ITT) patient population included all patients who signed the informed consent form and underwent random assignment."</p> <p>"The safety population was defined as all patients receiving at least one dose of study drug."</p>
Selective reporting	Low	The results for outcomes defined in the published article have been reported.

Other bias	Unclear	Comment: The study is funded by pharmaceutical industry. Several authors reported compensated relationships with pharmaceutical industry (including employment).
------------	---------	---

Study	E3200 (NCT00025337)
Reference	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, ym. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:1539-44.
Other reference	Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, ym. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. <i>Br J Cancer</i> 2011;105:58-64. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00025337
Sponsor	National Cancer Institute
Methods	Phase III, open label, RCT
Location	Multicenter (US and South Africa, 221 sites)
Patient assignment	11/2001 – 04/2003
Cut-of date	04/2007
Inclusion criteria	Patients with histologically confirmed colorectal cancer. Advanced or metastatic disease. Must have received a fluoropyrimidine-based regimen and an irinotecan-based regimen, either alone or in combination, for advanced disease. ECOG 0-2.
Exclusion criteria	Previous use of oxaliplatin or bevacizumab. Brain metastases. Absolute neutrophil count < 1,500/mm ³ . Platelet count < 100,000/mm ³ . History of thrombotic or hemorrhagic disorders. Bilirubin > 1.5 times upper limit of normal (ULN). AST > 5 times ULN. INR > 1.5. PTT > ULN. Creatinine > 1.5 times ULN. Proteinuria > 1+ (i.e., 0 or trace). Protein > 500 mg by 24-hour urine collection. Proteinuria secondary to nephropathy. Controlled hypertension (less than 150/100 mm Hg) allowed if on a stable antihypertensive regimen. Prior myocardial infarction, uncontrolled congestive heart failure, unstable angina within the past 3 months. Serious nonhealing wound, ulcer, or bone fracture. Pregnant or nursing. Less than 2 weeks since prior radiotherapy. Less than 28 days since prior major surgical procedure. Less than 10 days since prior aspirin dose of more than 325 mg/day. Concurrent therapeutic anticoagulation except prophylactic anticoagulation of venous access device. Concurrent antiplatelet agents (e.g., dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel, or cilostazol). Concurrent oral cryotherapy on day 1 of oxaliplatin administration.
Participants	Intervention (bev 10 mg/kg + FOLFOX4 n = 286): age, median (range): 62.0 (21-85) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG PS≥2: 4.2% RAS-status: not reported Comparator (FOLFOX4, n = 291): age, median (range): 60.8 (25-84) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG PS≥2: 5.8% RAS-status: not reported Comparator (bev 10mg/kg, n = 243) Excluded from this assessment. List of additional patient characteristics reported: sex, prior radiotherapy, disease site (liver / lung)
Intervention	FOLFOX4 + Bev 10 mg/kg 30-90 min in 2 week cycles. Median duration of treatment: 10 cycles Subsequent treatments: not reported

Comparators	FOLFOX-4 in 2 week cycles Oxa 85 mg/m ² iv 2h (day 1) Leu 200 mg/m ² iv 2h (day 1 and 2) 5-Flu 400mg/m ² iv bolus, 600mg/m ² iv over 22 hours (day 1 and 2) Median duration of treatment: 7 cycles Subsequent treatments: not reported	
Outcomes (primary)	OS (time from random assignment to death from any cause, censoring patients who had not died at the date last known alive)	
Outcomes (secondary)	Response (RECIST) PFS (time from random assignment to progression, censoring patients without progression at the date of last disease assessment. Cases without evidence of progression dying within 4 months of the last disease assessment were counted as events of progression at the time of death. Second primary colon or rectal cancers were considered events as of the date of diagnosis)	
Duration of follow-up	Median: 28 months	
Subgroup analyses (a priori)	None spesified	
Subgroup analyses (post-hoc)	None spesified	
Notes	“In February 2003, the bevacizumab-alone arm of the study was closed to accrual after an interim analysis that suggested inferior survival when compared with the chemotherapy-containing arms of the study.”	
Risk of bias		
Description	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Quote: “Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio... Random assignment was stratified on the basis of prior radiation therapy and Eastern Cooperative Group (ECOG) performance status.” Comment: It was not specified how randomization was done.
Allocation concealment	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel	High	Comment: The study is designed as open label study.
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoI).
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Unclear	Not reported.
Incomplete outcome data	Low	Quote: “The intent-to-treat analysis of the primary end point of overall survival included 286 patients in the FOLFOX4-plus-bevacizumab arm, 291 patients in the FOLFOX4-alone arm...”
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the published article have been reported.
Other bias	Unclear	Comment: Several authors reported roles of consultant as well as honoraria or research funds from Genentech.

Study	ML18147 (NCT00700102)
Reference	Bennouna J, Sastre J, Arnold D, ym. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2013;14:29-37.
Other reference	Kubicka S, Greil R, Andre T, ym. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. <i>Ann Oncol</i> 2013;24:2342-9. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700102 www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML18147 www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=ML18147
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Methods	Phase III, RCT, intergroup study
Location	Multicenter (15 countries, 220 sites)
Patient assignment	02/2006 – 06/2010
Cut-off date	05 / 2011 (Cut-off date used in the published article) 05 / 2013 (Final data collection date for primary outcome measure, status: active,

	not recruiting)
Inclusion criteria	<p>As reported in the web appendix (Bennouna 2013):</p> <p>≥ 18 years of age. Metastatic colorectal cancer and disease progression. Previously treated with first-line chemotherapy (fluoropyrimidine plus oxaliplatin or irinotecan) plus bevacizumab. ECOG 0-2.</p> <p>Patients had to have serum creatinine ≤1.5 × upper limit of normal (ULN) and urine dipstick proteinuria <2+; those with proteinuria ≥2+ on dipstick urinalysis at baseline had to demonstrate ≤1 g protein per 24 hours. Patients had to have adequate haematological function (absolute neutrophil count ≥1.5 × 10⁹ per litre; platelet count ≥ 100 × 10⁹ per litre; haemoglobin ≥9 g per decilitre); International Normalised Ratio [INR] ≤1.5; activated partial thromboplastin time ≤1.5 × ULN; and hepatic function (total bilirubin ≤1.5 × ULN; alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase ≤5 × ULN in patients with liver metastases).</p>
Exclusion criteria	<p>As reported in the web appendix (Bennouna 2013):</p> <p>First-line treatment with any other investigational or biological agent. Contraindication to the proposed change in chemotherapy. Inadequately controlled hypertension. History of hypertensive crises. Known central nervous system (CNS) disease other than treated brain metastases. A significant vascular disease, history of myocardial infarction, unstable angina, or New York Heart Association Class II congestive heart failure. History of haemoptysis within 1 month before study entry. Bleeding diathesis or coagulopathy. Serious non-healing wound. Ulcer, or bone fracture. Major surgical procedure, open biopsy, or significant traumatic injury within 28 days before study commencement. History of abdominal or tracheoesophageal fistula. Any grade 4 non-gastrointestinal perforation or fistula, or intra-abdominal abscess before first-line therapy. First-line progression-free survival <3 months. Progressive disease >3 months after the last administration of first-line bevacizumab. <3 consecutive months of bevacizumab therapy in the first line. Ongoing treatment with aspirin (>325 mg per day) or other medications known to predispose patients to gastrointestinal ulceration was prohibited.</p>
Participants	<p>Intervention (n = 409): age, median (range): 63 (27-84) >1 metastatic organs: 64% extent of disease: not reported ECOG PS≥2: 5% RAS-status: (KRAS data were available for 623/820 patients)</p> <p>Comparator (n = 411) age, median (range): 63 (21-84) >1 metastatic organs: 61% extent of disease: not reported ECOG PS≥2: 5% RAS-status: (KRAS data were available for 623/820 patients)</p> <p>List of additional patient characteristics reported: First-line progression-free survival (≤9, >9 months), liver metastases only, time from last bevacizumab dose (≤42, >42 days), first line chemotherapy.</p>
Intervention	<p>bevacizumab at 2,5 mg/kg per week equivalent (either 5 mg/kg every 2 weeks or 7,5 mg/kg every 3 week) plus</p> <p>sFOLFIRI: 16% of patients LV5FU2 CPT11; 7% of patients FOLFOX4: 9% of patients sFOLFOX4: 9% of patients FOLFOX6: 16% of patients FUFOX: 6% of patients XELIRI: 12% of patients XELOX: 14% of patients Other regimens: 12% of patients</p> <p>The choice of second-line chemotherapy was determined by the first-line regimen (ie, chemotherapy in patients who were given first-line oxaliplatin was switched with secondline irinotecan and vice versa). All standard second-line treatments based on fluoropyrimidines plus oxaliplatin or irinotecan were permitted.</p> <p>Median duration of treatment: 4.2 months (in the safety population, n = 401)</p> <p>Subsequent treatments: After the completion of randomly assigned treatment, 275 (69%) of 401 patients in the bevacizumab plus chemotherapy group were given one or more subsequent anticancer treatments: 11% of patients were given further bevacizumab, 39% patients were given subsequent anti-EGFR agents</p>

Comparators	<p>sFOLFIRI: 14% of patients LV5FU2 CPT11; 7% of patients FOLFOX4: 9% of patients sFOLFOX4: 9% of patients FOLFOX6: 13% of patients FUFOX: 9% of patients XELIRI: 12% of patients XELOX: 11% of patients Other regimens: 16% of patients</p> <p>The choice of second-line chemotherapy was determined by the first-line regimen (ie, chemotherapy in patients who were given first-line oxaliplatin was switched with secondline irinotecan and vice versa). All standard second-line treatments based on fl uoropyrimidines plus oxaliplatin or irinotecan were permitted.</p> <p>Median duration of treatment: 3.2 months (in the safety population, n = 409)</p> <p>Subsequent treatments: After the completion of randomly assigned treatment, 277 (68%) of 409 patients in the bevacizumab plus chemotherapy group were given one or more subsequent anticancer treatments: 12% of patients were given further bevacizumab, 41% patients were given subsequent anti-EGFR agents</p>	
Outcomes (primary)	OS (time from randomization to death of any cause)	
Outcomes (secondary)	OS (time of starting first-line therapy to death of any cause) PFS (time from randomization to documented disease progression or death) Best overall response (modified RECIST, version 1.0) Safety On-treatment progression-free survival	
Duration of follow-up	Median (IQR): 11.1 (6.4–15.6) months in the intervention group Median (IQR): 9.6 (5.4–13.9) months in the comparator group	
Subgroup analyses (a priori)	Patient population (AIO, ML18147) Sex Age (<65, ≥65 years) ECOG PS (0, ≥1) First line progression free survival (≤9, >9 months) First-line chemotherapy (oxaliplatin-based, irinotecan based) Time since last bevacizumab (≤42, >42 days) Liver metastasis only (no, yes) Number of organs with metastasis (1, ≥1)	
Subgroup analyses (post-hoc)	KRAS-status BRAF-status (Biomarker analyses were implemented with version 5 of the study protocol on 1 December 2008, when 233 patients had been enrolled, and became mandatory thereafter.)	
Notes	This study was initiated in 2006 by the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in Germany. It was then transferred to Roche (Basel, Switzerland) in 2008 to include other countries so that the study could be done in a timely fashion and with adequate power to assess the potential benefit of bevacizumab beyond progression in the first line in terms of overall survival.	
Risk of bias		
Description	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Low	Quote: “Patients in AIO KRK 0504 were assigned using a stratified permuted block design to ensure balance between treatment groups... After the transfer to Roche, patients were randomly assigned according to the second-order minimization algorithm of Pocock and Simon (stratified randomisation).”
Allocation concealment	Low	Quote: Gesellschaft für Studienmanagement und Onkologie (Hamburg, Germany) provided central fax randomisation for patients enrolled in AIO KRK 0504. Eligible patients in ML18147 were allocated to treatment groups (bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone) and assigned an identification number by an interactive voice response system (IVRS; provided by S-Clinica, Brussels, Belgium). The patient's study identification number was uploaded automatically by the IVRS on the electronic case-report form.”
Blinding of participants and personnel	High	Comment: The study is designed as open label study.
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoI).
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Low	Quote: “The statistical and clinical study team at Roche was masked during the study and before the database lock. The data management and unmasked statistical study team (Chiltern International, Slough, UK) transferred unmasked data to an independent statistical programmer who ensured the masking of the data. The data were analysed by Roche.”
Incomplete outcome data	Low	One patient did not provide written informed consent; therefore, the intention-to-treat population consisted of 819 patients (figure 1). 810

		patients had one or more measurable lesion at baseline, and were included in analyses of response by RECIST criteria, and the safety population consisted of 810 patients who were given at least one dose of drug.
Selective reporting	Low	Comment: The results for outcomes defined in the study protocol have been reported.
Other bias	Unclear	Comment: Several authors have received consulting fees, honoraria, travel grants, research funding or are advisory board members of Roche.

Study	PEAK (NCT00819780)	
Reference	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00819780?term=PEAK+panitumumab&rank=1	
Other reference	<p>Schwartzberg L., Rivera F., Karthaus M. (2013a) PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with unresectable wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. In 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract 446.</p> <p>Schwartzberg L., Rivera F., Karthaus M., Fasola G., Canon J., Yu H., et al. (2013b) Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomised phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab or bevacizumab as 1st line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer. In 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract 3631.</p> <p>Schwartzberg L., Rivera F., Karthaus M., Fasola G., Canon J., Hecht J, Yu H., Olinier, K., Go W. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2014;32(21):2240-2247.</p>	
Sponsor	Amgen	
Methods	Phase II, Open label, RCT	
Location	Multicenter (US, Belgium, Canada, Germany, Italy, Spain, 95 sites)	
Patient assignment	04/2009 – 12/2011	
Cut-of date	Estimated Study Completion Date: 03/2015 Estimated Primary Completion Date: 02/2013 (Final data collection date for primary outcome measure)	
Inclusion criteria	<p>Histologically or cytologically-confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum in subjects with unresectable metastatic disease.</p> <p>Subjects with at least 1 uni-dimensionally measurable lesion of at least 10mm per modified RECIST guidelines.</p> <p>Wild-type KRAS tumor status confirmed by an Amgen approved central laboratory or an experienced laboratory (local laboratory) per local regulatory guidelines using a validated test method.</p> <p>ECOG score of 0 or 1.</p> <p>Adequate hematologic, renal, hepatic, metabolic, and coagulation function.</p>	
Exclusion criteria	<p>History of prior or concurrent central nervous system (CNS) metastases.</p> <p>Prior chemotherapy or other systemic anticancer therapy for treatment of metastatic colorectal carcinoma.</p> <p>Clinically significant cardiac disease.</p> <p>Clinically significant peripheral sensory neuropathy.</p> <p>Active inflammatory bowel disease.</p> <p>Recent gastroduodenal ulcer to be active or uncontrolled.</p> <p>History of interstitial lung disease.</p> <p>Recent pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or other significant venous event.</p> <p>Pre-existing bleeding diathesis and/or coagulopathy with exception of well-controlled anticoagulation therapy.</p> <p>Recent major surgical procedure, open biopsy, or significant traumatic injury not yet recovered from prior major surgery.</p>	
Participants	Enrollment: 285	
Intervention	<p>In 2 week cycles:</p> <p>Panitumumab + mFOLFOX6 (</p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m² IV 2h (day 1)</p> <p>leucovorin 400 mg/m² IV 2h (day 1)</p> <p>FU 400 mg/m² IV bolus (day 1) then 1200 mg/m²/day for 2-d continuous infusion.</p>	
Comparators	<p>In 2 week cycles:</p> <p>Bevacizumab + mFOLFOX6</p> <p>Panitumumab + mFOLFOX6 (</p> <p>Oxaliplatin 85 mg/m² IV 2h (day 1)</p> <p>leucovorin 400 mg/m² IV 2h (day 1)</p> <p>FU 400 mg/m² IV bolus (day 1) then 1200 mg/m²/day for 2-d continuous infusion.</p>	

Outcomes (primary)	PFS	
Outcomes (secondary)	OS Objective response (OR) Duration of response (DOR) Time to progression (TTP) Time to response (TTR) Resection rate	
Duration of follow-up	Ongoing	
Subgroup analyses (a priori)	Extended RAS analysis that included exons 2, 3, and 4 of KRAS and NRAS.	
Subgroup analyses (post-hoc)	None	
Notes	Only the results from extended RAS analyses (prespecified subgroup) are of interest in this assessment.	
Description	Author's judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Comment: Patients with WT KRAS exon 2 mCRC were randomized. The results of interest concern only the WT RAS subgroup.
Allocation concealment	Unclear	Not reported
Blinding of participants and personnel	High	Comment: Study is designed as open-label.
Blinding of outcome assessment (OS)	Low	Comment: it's assumed that lack of blinding does not influence mortality assessment. However, lack of blinding might be associated with risk of bias with more subjective outcomes (such as PFS, RR or QoL).
Blinding of outcome assessment (other outcomes)	Unclear	Comment: It is unclear whether personnel were blinded for assessment.
Incomplete outcome data	High	Comment: The study is still ongoing and OS outcomes are immature
Selective reporting	Low	
Other bias	High	Comment 1: Several authors indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter Comment 2: Analysis of interest is a subgroup analysis. Additionally, OS results were confounded by subsequent therapies.

Study	PACCE (NCT00115765)
Reference	Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Feb 10;27(5):672-80. Epub 2008 Dec 29.
Other references	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00115765?term=PACCE&rank=1
Sponsor	Amgen
Methods	Phase III, RCT, open label
Location	Not provided
Patient assignment	6/2005-3/2007
Cut-off date	3/2007 (primary completion date) 12/2009 (completion date)
Inclusion criteria	Metastatic colorectal cancer. Measurable disease. Age ≥18 years. ECOG performance status of 0 or 1. Adequate hematologic and hepatic function.
Exclusion criteria	Prior chemotherapy or biologic treatment for mCRC. Receipt of radiotherapy within 14 days before randomization. Major surgery within 28 days before randomization. Clinically detectable ascites. Pregnancy. etc.
Participants	n = 1053 I1 (n = 115):

	<p>age, median (range): 59 (35-84) >1 metastatic organs: 60% extent of disease: not reported ECOG status 1: 41%</p> <p>I2 (n = 413): age, median (range): 61 (28-88) >1 metastatic organs: 50% extent of disease: not reported ECOG status 1: 39%</p> <p>C1 (n = 410): age, median (range): 62 (22-89) >1 metastatic organs: 51% extent of disease: not reported ECOG status 1: 42%</p> <p>C2 (n = 115): age, median (range): 59 (23-80) >1 metastatic organs: 54% extent of disease: not reported ECOG status 1: 36%</p>
Intervention	<p>I1: Irinotecan and bevacizumab plus panitumumab</p> <p>I2: Oxaliplatin and bevacizumab plus panitumumab</p>
Comparators	<p>C1: Oxaliplatin and bevacizumab without panitumumab</p> <p>C2: Irinotecan and bevacizumab without panitumumab</p>
Outcomes (primary)	<p>PFS</p> <p>Objective tumor response through week 12</p>
Outcomes (secondary)	<p>OS</p> <p>Objective tumor response rate</p> <p>Time to progression</p> <p>Time to treatment failure</p> <p>etc.</p>
Duration of follow-up	Not specificable.
Subgroup analyses (a priori)	-
Subgroup analyses (post-hoc)	-
Notes	-

Study	TREE-2 (NCT00399750)
Reference	.
Other references	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00399750?term=TREE-2&rank=1
Sponsor	Sanofi
Methods	Phase II, RCT, open label
Location	United States
Patient assignment	11/2002-5/2005
Cut-off date	6/2005 (completion date)
Inclusion criteria	<p>Histologically documented adenocarcinoma of the colon, rectum or appendix.</p> <p>Metastatic/recurrent disease not amenable to potentially curative treatment (e.g., inoperable metastatic disease).</p> <p>Age ≥18 years.</p> <p>ECOG performance status of 0 or 1.</p> <p>No prior chemotherapy for metastatic/recurrent disease.</p> <p>Certain required laboratory parameters.</p>
Exclusion criteria	<p>Exclusion criteria included (as reported in Hochster et. al. 2008): myocardial infarction within 6 months, current congestive heart disease, or nonstable coronary artery disease; peripheral neuropathy; interstitial pneumonia or extensive lung fibrosis; uncontrolled infection; malabsorption syndrome; dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, therapeutic warfarin, or uncontrolled hypertension.</p>
Participants	<p>n = 213 (TREE-2 only as reported in Hochster 2008)</p> <p>I1 (n = 71): age, median (range): 64 (31-83) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported</p>

	<p>ECOG status 1: 39 %</p> <p>I2 (n = 70): age, median (range): 57 (30-85) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG status 1: 46%</p> <p>I3 (n = 72): age, median (range): 62 (32-82) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG status 1: 35%</p>
Intervention	<p>I1: mFOLFOX6 + Bev</p> <p>I2: bFOL + Bev</p> <p>I3: XELOX + Bev</p>
Comparators	-
Outcomes (primary)	To evaluate the safety and efficacy of three oxaliplatin-fluoropyrimidine regimens when combined with bevacizumab as therapy for previously untreated metastatic colorectal cancer
Outcomes (secondary)	<p>Adverse events compared to tree-1 (without Bev)</p> <p>Treatment admission</p> <p>Median survival</p> <p>Time to treatment failure</p> <p>Time to tumor progression</p> <p>etc.</p>
Duration of follow-up	Not defined.
Subgroup analyses (a priori)	-
Subgroup analyses (post-hoc)	-
Notes	-

Study	FIRE-3 (NCT00433927)
Reference	Heinemann V, von Weikerstahl LF, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(10):1065-75.
Other references	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00433927?term=fire-3&rank=1
Sponsor	Merck
Methods	Phase III, RCT, open label
Location	Germany
Patient assignment	1/2007-4/2014
Cut-off date	4/2014 (final data collection date for primary outcome measure) 12/2016 (completion date)
Inclusion criteria	<p>KRAS-Wildtype status.</p> <p>Histologically confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum. Stage IV disease.</p> <p>Measurable index lesion according to RECIST criteria.</p> <p>Estimated life expectancy > 3 months</p> <p>Age 18-75 years.</p> <p>ECOG performance status of 0-2.</p> <p>Certain required laboratory parameters.</p>
Exclusion criteria	<p>KRAS-Mutation of the tumor</p> <p>Prior treatment directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR).</p> <p>Prior treatment with bevacizumab.</p> <p>Prior chemotherapy for colorectal cancer, except for adjuvant chemotherapy dating back > 6 months prior to study entry.</p> <p>Experimental medical treatment within 30 days prior to study entry.</p> <p>etc.</p>
Participants	n = 568 (clinicaltrials.gov)
Intervention	FOLFIRI plus Cetuximab
Comparators	FOLFIRI plus Bevacizumab
Outcomes (primary)	Objective response rate

Outcomes (secondary)	Median progression free survival Median overall survival Secondary resection rate with curative intent Safety and toxicity
Duration of follow-up	Not defined.
Subgroup analyses (a priori)	-
Subgroup analyses (post-hoc)	-
Notes	-

Study	BICC-C (not registered in clinicaltrials.gov)
Reference	Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:4779-86.
Other references	Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:689-90.
Sponsor	Phizer
Methods	Phase III, RCT, open label
Location	United States, Canada, Australia, New Zealand
Patient assignment	2/2003-12/2004
Cut-off date	11/2006
Inclusion criteria	As reported in Fuchs et al 2007: All patients were required to have histologically confirmed, metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum with measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)7; age \geq 18 years; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 1; adequate bone marrow (absolute neutrophil or granulocyte counts \geq 1,500/ μ L and platelets \geq 100,000/ μ L), hepatic (total serum bilirubin \leq the institutional upper limit of normal and AST \leq 5 \times institutional upper limit of normal), and renal function (serum creatinine \leq 1.6 mg/dL or creatinine clearance \geq 40 mL/min); and no previous chemotherapy for metastatic disease. Previous adjuvant chemotherapy must have been completed at least 12 months before inclusion, and any major surgery must have been completed \geq 4 weeks before the first bevacizumab dose.
Exclusion criteria	As reported in Fuchs et al. 2007: Patients were excluded if they had received prior therapy with irinotecan, topotecan, or bevacizumab; had known CNS metastases; had inadequately controlled hypertension, unstable angina, myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack, uncontrolled ventricular cardiac arrhythmia, pulmonary embolism, or deep vein thrombosis within the past 6 months; had Gilbert's disease; were pregnant or lactating; were actively using cyclooxygenase-2 inhibitors or nonsteroidal anti-inflammatory drugs; or chronically used more than 325 mg/d of aspirin.
Participants	FOLFIRI (n = 144) age, median (range): 61 (31-87) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG status 1: 47.9% mFOL (n = 141): age, median (range): 62 (29-80) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG status 1: 50.4% Capelri (n = 145): age, median (range): 62 (20-85) >1 metastatic organs: not reported extent of disease: not reported ECOG status 1: 51.7%
Intervention	FOLFIRI mFOL Capelri

Comparators	-
Outcomes (primary)	Progression free survival (PFS)
Outcomes (secondary)	Overall survival (OS) Response rate Toxicity
Duration of follow-up	Median follow-up: 34 months
Subgroup analyses (a priori)	-
Subgroup analyses (post-hoc)	-
Notes	-



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio